

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **GOLMAYO MUÑOZ-DELGADO, EVA**
D.N.I./PASAPORTE: ****1108M

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 29/06/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO // MARÍA DEL CARMEN SANTIAGO MARTÍN**.

Sobre el siguiente tema: *DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL CARCINOMA VESICAL TRATADO MEDIANTE CISTECTOMÍA RADICAL*


Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 29 de jun de 2018

EL PRESIDENTE


Fdo.: E. J. B. m.

EL SECRETARIO


Fdo.:

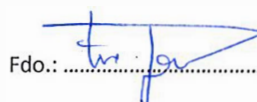
EL VOCAL


Fdo.: J. F. Hernandez

Con fecha 16 de julio de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,


Fdo.:

La Secretaria de la Comisión Delegada



¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 16 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *GOLMAYO MUÑOZ-DELGADO, EVA*, el día 29/06/18, titulada *DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL CARCINOMA VESICAL TRATADO MEDIANTE CISTECTOMÍA RADICAL*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 18 de julio de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: GOLMAYO MUÑOZ-DELGADO, EVA
Secretario del Tribunal: FERMÍN RODRÍGUEZ DE BETHECOURT CODES. Facultativo especialista de área. Dpto. Urología. Hptal Universitario La Paz
Director/a de Tesis: MANUEL SÁNCHEZ CHAPADOMARÍA DEL CARMEN SANTIAGO MARTÍN



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario

D. MANUEL SÁNCHEZ CHAPADO, Catedrático de Universidad del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Y

Dña. MARÍA DEL CARMEN SANTIAGO MARTÍN, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL CARCINOMA VESICAL TRATADO MEDIANTE CISTECTOMÍA RADICAL" realizado por **Dña. Eva Golmayo Muñoz-Delgado**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a veintisiete de abril de dos mil dieciocho.



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN EL CARCINOMA VESICAL TRATADO MEDIANTE CISTECTOMÍA RADICAL**, presentada por Dña. **EVA GOLMAYO MUÑOZ-DELGADO**, bajo la dirección del Dr. D. Manuel Sánchez Chapado y de la Dra. Dña. María del Carmen Santiago Martín, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 26 de abril de 2018.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS EN
EL CARCINOMA VESICAL TRATADO MEDIANTE
CISTECTOMÍA RADICAL**

TESIS DOCTORAL

EVA GOLMAYO MUÑOZ-DELGADO

2018

*A la medicina, que le da tanto
sentido a mi vida.*

*"No siempre podemos hacer grandes cosas, pero sí
podemos hacer cosas pequeñas con gran amor."*

Santa Teresa de Calcuta

Agradecimientos:

A mis padres, por enseñarme la importancia del trabajo continuo y el esfuerzo diario.

Al Doctor Sánchez Chapado, por la confianza depositada en mí desde el inicio de mi aventura como Uróloga. Un ejemplo de excelente profesional y mejor persona.

A la Dra. Ana Palacín, por su generosidad y paciencia desde el primer día de este proceso. Gran parte de esta tesis es tuya.

A la Dra. Carmen Santiago, por su comprensión y ayuda todo este tiempo.

A mi hermana Josefina, por sacrificar su tiempo libre en trabajar conmigo en la tesis. Gracias por estar siempre dispuesta a echar una mano en cualquier momento.

A mis hermanos, amigos y compañeros, por su apoyo y ánimo constante.

ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer
ASA: American Society of Anesthesiologists
AUA: Asociación Americana de Urología
AUC: Area under the curve/Área bajo la curva
BCG: Bacilo de Calmette-Guérin
BCRC: Bladder Cancer Research Consortium / Consorcio de investigación de cáncer vesical
CI: Índice de concordancia
CIS: Carcinoma in situ
CR: Cistectomía radical
CV: Cáncer vesical
DE: Desviación estándar
EAU: Asociación Europea de Urología
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
FP: Factor pronóstico
GSTM: Glutación-s-transferasa
HGPUC: Carcinoma urotelial papilar de alto grado
HR: Hazard Ratio
IBCNC: International Bladder Cancer Nomogram Consortium /Consorcio de nomogramas internacional de CV.
IC: Intervalo de confianza
ICUD: International consultation on urologic disease
ILV: Invasión linfovascular
IMC: Índice de masa corporal
ISUP: Sociedad Internacional de Patología Urológica
LGPUC: Carcinoma urotelial papilar de bajo grado
MCE: Mortalidad cáncer específica
MG: Mortalidad global
MMC: Mitomicina C
NAT: N-acetil transferasa
NNCN: National comprehensive cancer network
OMS: Organización mundial de la salud
PDD: Diagnóstico fotodinámico
pN+: Ganglios positivos
PUNLMP: Neoplasia papilar de bajo potencial Maligno
Qt: Quimioterapia
RIQ: Rango intercuartílico
RM: Resonancia Magnética
Rt: Radioterapia
RTUv: Resección transuretral vesical
SCE: Supervivencia cáncer específica
SLP: Supervivencia libre de progresión

SG: Supervivencia global
SLE: Supervivencia libre de enfermedad
TC: Tomografía Computerizada
TI: Tumores infiltrantes
TMI: Tumor músculo invasivo
TNI: Tumores no infiltrantes
TNM: Tumor, ganglios y metástasis
TNMI: Tumor no músculo invasivo
TUS: Tracto urinario superior
UIV: Urografía intravenosa

ÍNDICE

I-INTRODUCCIÓN	3
1. CÁNCER VESICAL.....	3
1.1. Epidemiología.....	3
1.2. Etiopatogenia.....	6
1.2.1. Factores de riesgo constitucionales.....	6
1.2.1.1. Edad	6
1.2.1.2. Sexo	6
1.2.1.3. Raza.....	7
1.2.1.4. Factores Genéticos	7
1.2.2. Factores de riesgo ambientales	8
1.2.2.1. Tabaco.....	8
1.2.2.2. Factores ocupacionales	9
1.2.2.3. Radiaciones ionizantes	9
1.2.2.4. Factores dietéticos	10
1.2.2.5. Infecciones del Tracto Urinario.....	10
1.2.2.6. Quimioterapia	10
1.3. Aspectos histopatológicos.....	11
1.3.1. Clasificación Histológica.....	11
1.3.1.1. Tumores Uroteliales	12
1.3.1.1.1. Neoplasias Uroteliales no invasivas.....	13
1.3.1.1.2. Neoplasias Uroteliales invasivas	15
1.3.1.2. Carcinoma de Células Escamosas.....	16
1.3.1.3. Adenocarcinoma	16
1.3.1.4. Carcinoma de célula pequeña/microcítico	17
1.3.2. Grado Histológico.....	18
1.4. Estadificación y sistemas de clasificación.....	19
1.4.1. TNM	19
1.4.2. AJCC (Americam Joint Committee of Cancer)	22
1.5. Diagnóstico	22
1.5.1. Síntomas	22
1.5.2. Examen físico.....	23
1.5.3. Pruebas de imagen	23
1.5.4. Citología de orina	24
1.5.5. Cistoscopia.....	24
1.5.6. Resección Transuretral de vejiga	24
1.5.7. Segunda RTU vesical.....	25
1.6. Tratamiento.....	25
1.6.1. Resección transuretral de vejiga.....	25
1.6.2. Cirugía radical	26

1.6.2.1.	Técnica quirúrgica de cistectomía radical	26
1.6.2.2.	Derivación urinaria	27
1.6.2.3.	Linfadenectomía	27
1.6.2.4.	Preservación de órganos pélvicos.....	29
1.6.2.5.	Morbi-mortalidad	30
1.6.3.	Radioterapia.....	31
1.6.4.	Quimioterapia.....	32
1.6.5.	Tratamiento multimodal para la preservación vesical	33
1.7.	Seguimiento.....	33
1.7.1.	Recidiva local.....	34
1.7.2.	Progresión a distancia (metástasis)	35
1.7.3.	Recidiva del Tracto urinario superior.....	35
1.7.4.	Recidiva uretral	36
2.	FACTORES PRONÓSTICOS	37
2.1.	Factores pronósticos relacionados con el paciente	37
2.2.	Factores pronósticos relacionados con el tumor.....	41
2.2.1.	FP previos a la cistectomía radical	41
2.2.2.	FP tras la cistectomía radical.....	41
2.3.	Marcadores moleculares	42
3.	MODELOS PREDICTIVOS	44
3.1.	Modelos predictivos para recurrencia y progresión en TNMI.....	45
3.2.	Modelos predictivos preoperatorios previos a CR.....	46
3.3.	Modelos predictivos postoperatorios tras CR.....	47
3.3.1.	Modelos predictivos de recurrencia y supervivencia.....	47
3.3.2.	Modelos predictivos incluyendo marcadores biológicos	51
II-	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	55
1.	HIPÓTESIS	55
2.	OBJETIVOS.....	55
III-	MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
1.	DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO	59
2.	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS	59
2.1.	Tiempo de seguimiento.....	59
2.2.	Variables relacionadas con el paciente.....	60
2.2.1.	Aspectos demográficos	60
2.2.2.	Hábitos tóxicos.....	60
2.2.3.	Antecedentes médico-quirúrgicos	60
2.2.4.	Estado general.....	60
2.3.	Variables relacionadas con el tumor.....	60
2.3.1.	Antecedentes de carcinoma vesical	60
2.3.2.	Características del tumor previo a la CR.....	61
2.3.3.	Datos asociados al tumor tras la CR.....	61
2.3.4.	Afectación tumoral del Tracto urinario superior	62

2.3.5.	Afectación tumoral de la uretra.....	62
2.3.6.	Tratamiento adyuvante	62
2.4.	Resultados clínicos observados.....	63
3.	MÉTODO DE OBTENCIÓN DE DATOS.....	63
4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63
4.1.	Análisis descriptivo	64
4.2.	Análisis univariante.....	64
4.3.	Análisis multivariante	65
4.4.	Capacidad predictiva de nuestro modelo:	65
4.5.	Capacidad predictiva de los modelos preexistentes.....	66
IV-	RESULTADOS.....	69
1.	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	69
2.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	69
2.1.	Datos asociados al paciente.....	69
2.1.1.	Datos demográficos.....	69
2.1.1.1.	Sexo	69
2.1.1.2.	Edad	70
2.1.2.	Hábitos tóxicos.....	71
2.1.2.1.	Tabaco.....	71
2.1.3.	Antecedentes médico-quirúrgicos	72
2.1.3.1.	Índice de Masa Corporal	72
2.1.3.2.	Albúmina preoperatoria	73
2.1.3.3.	Radioterapia previa	73
2.1.3.4.	Índice de Charlson.....	73
2.1.3.5.	Sistema de clasificación ASA	74
2.1.4.	Estado general.....	75
2.1.4.1.	Escala ECOG	75
2.1.4.2.	Escala Karnofsky.....	75
2.2.	Datos asociados al tumor	76
2.2.1.	Antecedentes de carcinoma vesical	76
2.2.1.1.	RTU vesical previa.....	76
2.2.1.2.	Instilaciones vesicales previas	76
2.2.2.	Características del tumor previo a la cistectomía radical	77
2.2.2.1.	Tamaño tumoral.....	77
2.2.2.2.	Localización tumoral.....	78
2.2.2.3.	Hidronefrosis.....	78
2.2.2.4.	Citología de orina.....	78
2.2.2.5.	Estadio T clínico	79
2.2.2.6.	Estadio ganglionar clínico	80
2.2.2.7.	Grado histológico clínico.....	80
2.2.3.	Datos asociados al tumor tras la CR.....	81
2.2.3.1.	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la CR	81
2.2.3.2.	Tipo de Derivación	81

2.2.3.3.	Histología.....	82
2.2.3.4.	Estadio T patológico.....	83
2.2.3.5.	Concordancia Estadio Clínico-Patológico.....	84
2.2.3.6.	Estadio N patológico.....	85
2.2.3.7.	Concordancia estadio T patológico-Estadio N patológico.....	86
2.2.3.8.	Estadio M.....	87
2.2.3.9.	Grado.....	87
2.2.3.10.	CIS asociado.....	87
2.2.3.11.	Invasión linfovascular.....	87
2.2.3.12.	Márgenes positivos.....	87
2.2.3.13.	Carcinoma de próstata asociado.....	88
2.2.3.14.	Estadio AJCC (American Joint Committee on Cancer).....	88
2.2.3.15.	Clasificación Clavien-Dindo.....	89
2.2.4.	Afectación tumoral del Tracto Urinario Superior.....	90
2.2.4.1.	Antecedentes de tumor del TUS.....	90
2.2.4.2.	Afectación del TUS sincrónico.....	90
2.2.4.3.	Afectación ureteral en la cistectomía.....	90
2.2.4.4.	Tumor del TUS metacrónico.....	90
2.2.5.	Afectación tumoral de la uretra.....	90
2.2.5.1.	Uretrectomía.....	90
2.2.5.2.	Afectación uretral en la cistectomía.....	91
2.2.5.3.	Recidiva uretral.....	91
2.2.6.	Tratamiento asociado.....	91
2.2.6.1.	Radioterapia neoadyuvante.....	91
2.2.6.2.	Quimioterapia neoadyuvante.....	91
2.2.6.3.	Radioterapia adyuvante.....	91
2.2.6.4.	Quimioterapia adyuvante.....	92
2.3.	Resultados clínicos observados.....	92
2.3.1.	Estenosis unión urétero-ileal.....	92
2.3.2.	Incontinencia Urinaria.....	92
2.3.3.	Muerte por cualquier causa (Mortalidad Global).....	93
2.3.4.	Muerte Cáncer específica.....	93
2.3.5.	Progresión.....	94
2.3.6.	Tumor secundario.....	95
3.	ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.....	96
3.1.	Supervivencia Global.....	96
3.2.	Supervivencia Cáncer específica.....	96
3.3.	Supervivencia Libre de Progresión.....	97
3.4.	Estudio de supervivencia en base a las diferentes variables.....	98
3.4.1.	Datos asociados al paciente.....	98
3.4.1.1.	Datos demográficos.....	98
3.4.1.1.1.	Sexo.....	98
3.4.1.1.2.	Edad.....	100

3.4.1.2.	Hábitos Tóxicos	102
3.4.1.2.1.	Tabaco	102
3.4.1.3.	Antecedentes médico-quirúrgicos	104
3.4.1.3.1.	Índice de Masa Corporal	104
3.4.1.3.2.	Albúmina preoperatoria	106
3.4.1.3.3.	Índice de Charlson	108
3.4.1.3.4.	ASA	111
3.4.1.4.	Estado general	113
3.4.1.4.1.	Escala ECOG	113
3.4.1.4.2.	Escala Karnofsky	115
3.4.2.	Datos asociados al tumor	117
3.4.2.1.	Antecedentes de carcinoma vesical	117
3.4.2.1.1.	RTU vesical previa	117
3.4.2.1.2.	Instilaciones vesicales previas	119
3.4.2.2.	Características del tumor previo a la cistectomía	121
3.4.2.2.1.	Tamaño tumoral	121
3.4.2.2.2.	Multiplicidad tumoral	123
3.4.2.2.3.	Hidronefrosis	125
3.4.2.2.4.	Citología de orina	127
3.4.2.3.	Datos asociados al tumor tras la cistectomía	129
3.4.2.3.1.	Tipo de derivación	129
3.4.2.3.2.	Histología	131
3.4.2.3.3.	Estadio T patológico	134
3.4.2.3.4.	Estadio T patológico agrupado	136
3.4.2.3.5.	Estadio N patológico	138
3.4.2.3.6.	Grado	140
3.4.2.3.7.	CIS asociado	142
3.4.2.3.8.	Invasión linfovascular	144
3.4.2.3.9.	Márgenes positivos	146
3.4.2.3.10.	Carcinoma de próstata asociado	148
3.4.2.4.	Afectación del Tracto Urinario Superior	150
3.4.2.4.1.	Antecedentes de tumor del TUS	150
3.4.2.4.2.	Tumor del TUS sincrónico	152
3.4.2.4.3.	Afectación ureteral	154
3.4.2.4.4.	Tumor del TUS metacrónico	156
3.4.2.5.	Afectación uretral	158
3.4.2.5.1.	Uretrectomía	158
3.4.2.5.2.	Afectación uretral	160
3.4.2.6.	Tratamiento adyuvante	162
3.4.2.6.1.	Radioterapia adyuvante	162
3.4.2.6.2.	Quimioterapia adyuvante	164
3.4.3.	Datos clínicos observados	166
3.4.3.1.	Progresión	166

ÍNDICE

4. DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS.....	170
4.1. Modelo Predictivo de Supervivencia Global	170
4.1.1. Valoración de la predicción del Modelo de Supervivencia global.....	172
4.2. Modelo Predictivo de Supervivencia Cáncer específica	175
4.2.1. Valoración de la predicción del modelo de SCE	177
4.3. Modelo Predictivo de Supervivencia Libre de progresión	179
4.3.1. Valoración de la predicción del modelo de SLP	182
5. VALIDACIÓN EXTERNA DE NOMOGRAMA DE XYLINAS.....	185
V-DISCUSIÓN	191
1. FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE	191
1.1. Factores demográficos	191
1.2. Hábitos tóxicos	193
1.3. Antecedentes médico-quirúrgicos.....	194
1.4. Estado general.....	196
2. FACTORES ASOCIADOS AL TUMOR.....	197
2.1. Antecedentes de carcinoma vesical	197
2.2. Características del tumor previo a la CR	198
2.3. Factores asociados al tumor tras la CR	200
2.4. Afectación tumoral del TUS.....	208
2.5. Afectación tumoral uretral	210
2.6. Tratamiento adyuvante	211
3. COMPLIACIONES POSTOPERATORIAS	214
4. RESULTADOS CLÍNICOS OBTENIDOS.....	215
5. CREACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS	217
5.1. Factores pronósticos de los modelos de supervivencia global.....	219
5.2. Factores pronósticos de los modelos de SCE.....	220
5.3. Factores pronósticos de los modelos de SLP	220
6. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS MODELOS.....	221
7. APLICABILIDAD DE UN MODELO PREDICTIVO PREVIO	224
VI-CONCLUSIONES	229
VII-BIBLIOGRAFÍA.....	233

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasas de incidencia del CV en Europa.....	4
Figura 2. Tasas de mortalidad del CV en Europa.....	5
Figura 3. Modelo del desarrollo y progresión del CV.....	13
Figura 4. PUNLMP	34
Figura 5. CIS	14
Figura 6. LGUC.....	35
Figura 7. HGCU	15
Figura 8. Adenocarcinoma primario	17
Figura 9. Estadío T.....	20
Figura 10. Esquema de la linfadenectomía ampliada	29
Figura 11. Distribución de casos según sexo.....	70
Figura 12. Distribución de casos según edad.....	70
Figura 13. Distribución de casos según consumo de tabaco.....	71
Figura 14. Relación de sexo y el consumo de tabaco	72
Figura 15. Distribución de casos según su IMC.....	72
Figura 16. Distribución de casos en base a la albúmina preoperatoria.....	73
Figura 17. Distribución de casos según el Índice de Charlson.	74
Figura 18. Distribución de casos según ASA.....	74
Figura 19. Distribución de casos según la Escala ECOG.....	75
Figura 20. Distribución de casos según la Escala Karnofsky.	76
Figura 21. Distribución en base a instilaciones vesicales previas.	77
Figura 22. Distribución según tamaño tumoral	77
Figura 23. Distribución en base a la localización tumoral	78
Figura 24. Distribución en base a la citología de orina	79
Figura 25. Distribución según estadio T clínico.....	79
Figura 26. Distribución según estadio ganglionar clínico.....	80
Figura 27. Distribución según grado clínico.....	81
Figura 28. Distribución según la derivación urinaria.	82
Figura 29. Distribución según la histología.	82
Figura 30. Distribución según el estadio T patológico	83
Figura 31. Distribución estadio T patológico agrupado.....	84
Figura 32. Concordancia estadio T clínico-patológico.....	85
Figura 33. Distribución según el estadio ganglionar patológico	85
Figura 34. Distribución según el estadio ganglionar patológico agrupado.....	86
Figura 35. Distribución en base a la concordancia estadio T-estadio ganglionar. ..	86
Figura 36. Distribución en base al estadio M patológico.....	87
Figura 37. Distribución según márgenes positivos.	88
Figura 38. Distribución según estadio de la AJCC.....	89
Figura 39. Distribución en base a la Clasificación de Clavien-Dindo	89
Figura 40. Distribución en base a la quimioterapia adyuvante	92

FIGURAS

Figura 41. Distribución de casos por muerte global.	93
Figura 42. Distribución de casos por muerte cáncer específica	94
Figura 43. Distribución de casos por recidiva	94
Figura 44. Distribución de casos según tipo de recidiva	95
Figura 45. Distribución de casos por recidiva tumor secundario	95
Figura 46. Supervivencia global de la serie	96
Figura 47. Supervivencia Cáncer específica de la serie.....	97
Figura 48. Supervivencia Libre de progresión de la serie.....	98
Figura 49. Curva de Supervivencia global en función del sexo	99
Figura 50. Curva de Supervivencia cáncer específica en función del sexo	99
Figura 51. Curva de Supervivencia libre de progresión en función del sexo	100
Figura 52. Curva de Supervivencia global en función de la edad	101
Figura 53. Curva de Supervivencia cáncer específica en función de la edad	101
Figura 54. Curva de Supervivencia libre de progresión en función de la edad.	102
Figura 55. Curva de Supervivencia global en función al hábito tabáquico.....	103
Figura 56. Curva de SCE en función al hábito tabáquico	103
Figura 57. Curva de SLP en función al hábito tabáquico	104
Figura 58. Curva de supervivencia global en base al IMC	105
Figura 59. Curva de SCE en función del IMC.....	105
Figura 60. Curva de SLP en función del IMC.....	106
Figura 61. Curva de SG en función de albúmina preoperatoria.....	107
Figura 62. Curva de SCE en función de la albúmina preoperatoria.....	107
Figura 63. Curva de SLP en función de la albúmina preoperatoria.....	108
Figura 64. Curva de supervivencia global en base al Índice de Charlson	109
Figura 65. Curva de SCE en función del Índice de Charlson	110
Figura 66. Curva de SLP en función del Índice de Charlson	110
Figura 67. Curva de SG en función del ASA.....	112
Figura 68. Curva de SCE en función del ASA.	112
Figura 69. Curva de SLP en función del ASA.....	113
Figura 70. Curva de Supervivencia global en base a la Escala ECOG	114
Figura 71. Curva SCE en función de la Escala ECOG	114
Figura 72. Curva de SLP en función de la Escala ECOG	115
Figura 73. Curva de SG en base a la Escala de Karnofsky.....	116
Figura 74. Curva de SCE en función a la Escala de Karnofsky	116
Figura 75. Curva de SLP en función a la Escala Karnofsky	117
Figura 76. Curva de SG en función de antecedentes de RTUv	118
Figura 77. Curva de SCE en función de RTU vesicales previas.....	118
Figura 78. Curva de SLP en función de los antecedentes de RTUV.	119
Figura 79. Curva de SG en función de instilaciones vesicales previas.....	120
Figura 80. Curva de SCE en función de antecedentes de instilaciones vesicales. ..	120
Figura 81. Curva de SLP en función de las intilaciones previas.....	121
Figura 82. Curva de supervivencia global según tamaño tumoral	122
Figura 83. Curva de SCE en función del tamaño tumoral.....	122

Figura 84. Curva de SLP en función al tamaño tumoral.....	123
Figura 85. Curva de supervivencia global en base a la focalidad tumoral.....	124
Figura 86. Curva de SCE en relación a la focalidad tumoral.....	124
Figura 87. Curva de SLP en función de la focalidad tumoral	125
Figura 88. Curva de SG en función a la hidronefrosis	126
Figura 89. Curva de SCE en función de la hidronefrosis al diagnóstico.....	126
Figura 90. Curva de SLP en función de la hidronefrosis al diagnóstico.....	127
Figura 91. Curva de SG en base a la citología de orina	128
Figura 92. Curva de SCE en función de la citología de orina	128
Figura 93. Curva de SLP en función a la citología de orina.....	129
Figura 94. Curva de supervivencia global en base a la derivación urinaria.....	130
Figura 95. Curva de SCE en función de la derivación urinaria	131
Figura 96. Curva de SLP en función de la derivación urinaria	131
Figura 97. Curva de SG en relación a la histología	132
Figura 98. Curva de SCE en relación a la histología.....	133
Figura 99. Curva de SLP en función de la histología	133
Figura 100. Curva de SG en base al estadio T patológico	135
Figura 101. Curva de SCE en función del estadio T patológico	135
Figura 102. Curva de SLP en función del estadio T patológico.	136
Figura 103. Curva de SG en función del Estadio T patológico agrupado.....	137
Figura 104. Curva de SCE en función del estadio T patológico agrupado.....	137
Figura 105. Curva de SLP en función del Estadio T patológico agrupado	138
Figura 106. Curva de SG en función del estadio ganglionar patológico.....	139
Figura 107. Curva de SCE en relación al estadio ganglionar	139
Figura 108. Curva de SLP en función del estadio ganglionar.....	140
Figura 109. Curva de SG en función del grado.....	141
Figura 110. Curva de SCE en función del grado patológico.....	141
Figura 111. Curva de SLP en función del grado patológico.	142
Figura 112. Curva de supervivencia global en función del CIS asociado.	143
Figura 113. Curva de SCE en función del CIS asociado.....	143
Figura 114. Curva de SLP en función de la asociación de CIS.....	144
Figura 115. Curva de SG en función de la invasión linfovascular.....	145
Figura 116. Curva de SCE en función de la ILV.....	145
Figura 117. Curva de SLP en función de la ILV	146
Figura 118. Curva de SG en función a los márgenes positivos.	147
Figura 119. Curva de SCE en función a los márgenes positivos.....	147
Figura 120. Curva de SLP en función de los márgenes positivos	148
Figura 121. Curva de SG en función de un carcinoma prostático asociado.....	149
Figura 122. Curva de SCE en función de un carcinoma prostático asociado	149
Figura 123. Curva de SLP en función de un carcinoma prostático asociado	150
Figura 124. Curva de SG en función de los antecedentes de tumor en TUS.....	151
Figura 125. Curva de SCE en función de los antecedentes de tumor en TUS.	151
Figura 126. Curva de SLP en función de antecedentes de tumor en TUS.	152

FIGURAS

Figura 127. Curva de SG en función de tumor de TUS sincrónico.....	153
Figura 128. Curva de SCE en función de tumor TUS sincrónico.....	153
Figura 129. Curva de SLP en función de tumor en TUS sincrónico.....	154
Figura 130. Curva de SG en base a la afectación ureteral.....	155
Figura 131. Curva SCE en función de la afectación ureteral.....	155
Figura 132. Curva de SLP en base a la afectación ureteral.....	156
Figura 133. Curva de SG en función de la recidiva tumor TUS.....	157
Figura 134. Curva de SCE en función de recidiva de tumor TUS.....	157
Figura 135. Curva de SLP en función de la recidiva de tumor.....	158
Figura 136. Curva de SG en función de la uretrectomía.....	159
Figura 137. Curva de SCE en relación a la realización de uretrectomía.....	159
Figura 138. Curva de SLP en función de la realización de uretrectomía.....	160
Figura 139. Curva de SG en base a la afectación uretral.....	161
Figura 140. Curva de SCE en relación a la afectación uretral.....	161
Figura 141. Curva de SLP en función de la afectación uretral.....	162
Figura 142. Curva de SG en función de la radioterapia adyuvante.....	163
Figura 143. Curva de SCE en función de la radioterapia adyuvante.....	163
Figura 144. Curva de SLP en función de la radioterapia adyuvante.....	164
Figura 145. Curva de SG en función de la quimioterapia adyuvante.....	165
Figura 146. Curva de SCE en función de la quimioterapia adyuvante.....	165
Figura 147. Curva de SLP en función de la quimioterapia adyuvante.....	166
Figura 148. Curva de SG en función de la progresión.....	167
Figura 149. Curva de SCE en función de la progresión.....	168
Figura 150. Curva de SG en función de las localizaciones de la progresión tumoral.....	169
Figura 151. Curva de SCE en función de las localizaciones de la progresión tumoral.....	169
Figura 152. Nomograma para predecir supervivencia global.....	172
Figura 153. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SG a los 2 años.....	173
Figura 154. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SG a los 5 años.....	173
Figura 155. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SG a los 8 años.....	174
Figura 156. Nomograma para predecir supervivencia cáncer específica.....	176
Figura 157. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SCE a los 2 años.....	177
Figura 158. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SCE a los 5 años.....	178
Figura 159. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SCE a los 8 años.....	178
Figura 160. Nomograma para predecir le supervivencia libre de progresión.....	182
Figura 161. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SLP a 2 años.....	183
Figura 162. Gráfica de calibración del modelo predictivo de SLP a 5 años.....	184
Figura 163 Gráfica de calibración del modelo predictivo de SLP a 8 años.....	184

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación histológica OMS 2004.....	12
Tabla 2. Grado histológico 1973 y 2004.....	18
Tabla 3. Comparación de la clasificación de 1973 y 2004.....	19
Tabla 4. Clasificación TNM 2009.....	21
Tabla 5. Clasificación AJCC.....	22
Tabla 6. Clasificación Clavien-Dindo.....	31
Tabla 7. Escala de Charlson.....	38
Tabla 8. Escala de ASA.....	39
Tabla 9. Escala COG.....	40
Tabla 10. Escala Karnofsky.....	40
Tabla 11. Marcadores moleculares pronósticos emergentes en el CV.....	44
Tabla 12. Modelos predictivos pre y post cistectomía radical.....	50
Tabla 13. Asociación del sexo con la Supervivencia.....	98
Tabla 14. Asociación edad y supervivencia.....	100
Tabla 15. Asociación del tabaco con la Supervivencia.....	102
Tabla 16. Asociación del IMC con la Supervivencia.....	104
Tabla 17. Asociación albúmina con la Supervivencia.....	106
Tabla 18. Asociación del Índice de Charlson con la Supervivencia.....	109
Tabla 19. Asociación ASA con la Supervivencia.....	111
Tabla 20. Asociación ECOG con la Supervivencia.....	113
Tabla 21. Asociación Karnofsky con la Supervivencia.....	115
Tabla 22. Asociación RTU vesical previa y supervivencia.....	117
Tabla 23. Asociación Instilaciones vesicales y Supervivencia.....	119
Tabla 24. Asociación tamaño tumoral y Supervivencia.....	121
Tabla 25. Asociación focalidad y Supervivencia.....	123
Tabla 26. Asociación hidronefrosis y Supervivencia.....	125
Tabla 27. Asociación citología de orina y Supervivencia.....	127
Tabla 28. Asociación tipo de derivación y Supervivencia.....	130
Tabla 29. Asociación histología y Supervivencia.....	132
Tabla 30. Asociación Estadio T patológico y Supervivencia.....	134
Tabla 31. Asociación Estadio T Patológico agrupado y supervivencia.....	136
Tabla 32. Asociación estadio ganglionar con la Supervivencia.....	138
Tabla 33. Asociación del grado con Supervivencia.....	140
Tabla 34. Asociación CIS y la Supervivencia.....	142
Tabla 35. Asociación ILV y SG.....	144
Tabla 36. Asociación márgenes afectados y Supervivencia.....	146
Tabla 37. Asociación de carcinoma de próstata asociado y supervivencia.....	148
Tabla 38. Asociación Antecedentes Tumor TUS y Supervivencia.....	150
Tabla 39. Asociación TUS sincrónico y Supervivencia.....	152
Tabla 40. Asociación afectación ureteral y Supervivencia.....	154
Tabla 41. Asociación Recidiva TUS con supervivencia.....	156

TABLAS

Tabla 42. Asociación Uretrectomía y Supervivencia.....	158
Tabla 43. Afectación uretral y Supervivencia.....	160
Tabla 44. Asociación entre la radioterapia adyuvante y la supervivencia.....	162
Tabla 45. Asociación entre la quimioterapia adyuvante y Supervivencia.....	164
Tabla 46. Asociación de progresión y Supervivencia.....	167
Tabla 47. Asociación de Supervivencia y progresión según localización.....	168
Tabla 48. Modelo máximo de supervivencia global.....	170
Tabla 49. Modelo predictivo final de supervivencia global.....	171
Tabla 50. Modelo máximo de Supervivencia cáncer específica.....	175
Tabla 51. Modelo predictivo final de supervivencia cáncer específica.....	176
Tabla 52. Modelo máximo de Supervivencia libre de progresión.....	180
Tabla 53. Modelo predictivo de Supervivencia libre de progresión.....	181
Tabla 54. Variables del modelo multivariante de Xylinas para SCE.....	186
Tabla 55. Variables del modelo multivariante de Xylinas para SLP.....	186

INTRODUCCIÓN

I-INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER VESICAL

El cáncer vesical (CV) se define como un conjunto de neoplasias malignas que se desarrollan en la vejiga, de las cuales el 98% son neoplasias epiteliales, siendo la mayor parte carcinomas de células transicionales.

1.1. Epidemiología

El carcinoma vesical es la neoplasia maligna más frecuente del tracto urinario y el séptimo carcinoma en la población masculina a nivel mundial, descendiendo hasta la undécima posición si se consideran ambos géneros¹.

La incidencia de CV ajustada a la edad es de 9 por 100.000 habitantes /año en los varones, siendo del 2.2 en las mujeres. En Europa esta incidencia es de 19.1 en varones y de 4 por 100.000 habitantes/año en las mujeres.

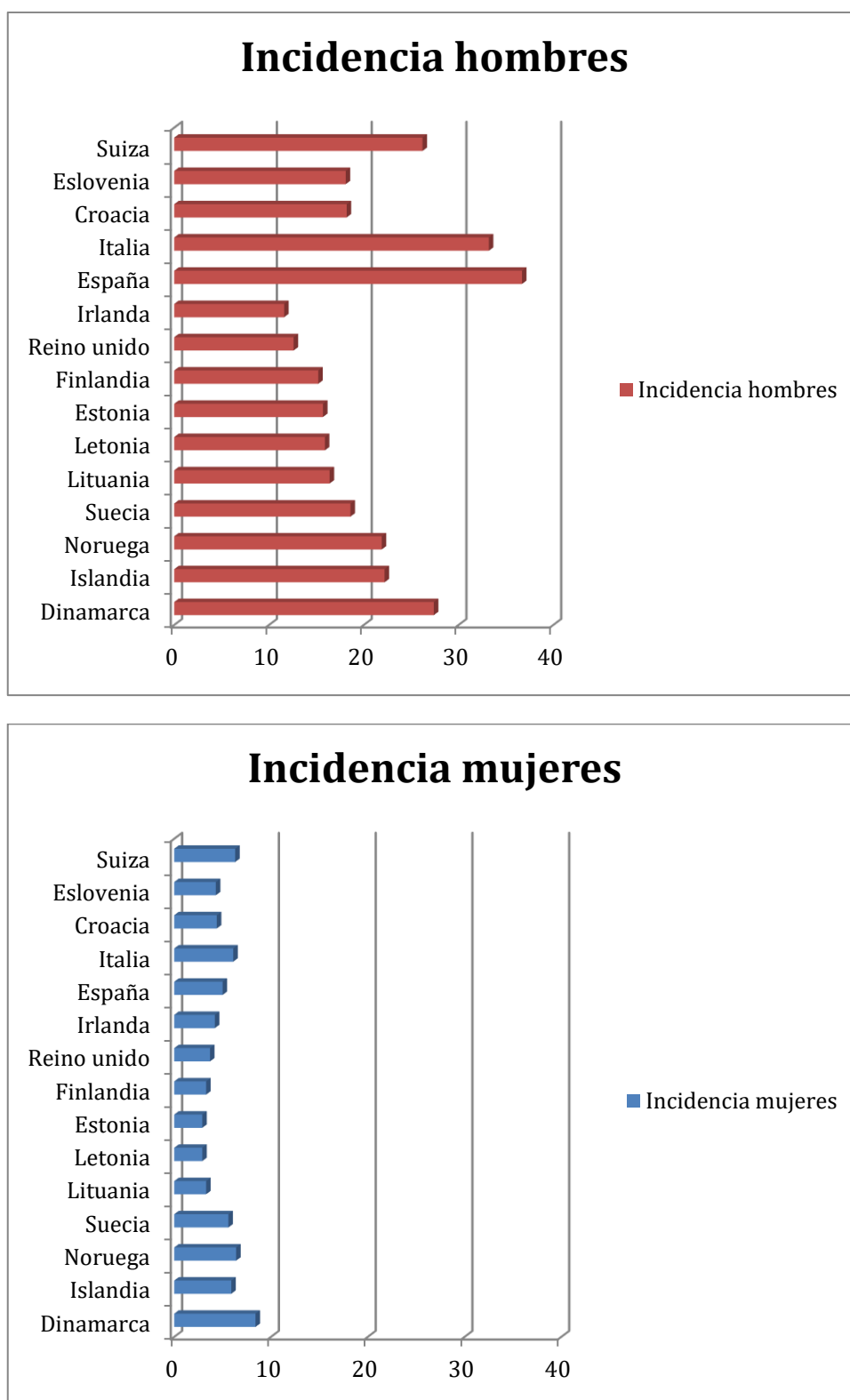
España es el país con mayor incidencia del CV a nivel mundial, llegando a una incidencia de 36.7 por 100.000 habitantes mientras que el país europeo con menor incidencia de este tumor es Finlandia² (Figura 1).

La tasa de mortalidad a nivel mundial ajustada a la edad por 100.000 habitantes/año es de 3.3 en el caso de los hombres, reduciéndose a 0.9 en las mujeres. Es la decimocuarta causa de muerte a nivel mundial¹ (Figura 2).

La incidencia y mortalidad varía en los diferentes países debido a los diferentes factores de riesgo, la disposición de técnicas para el diagnóstico que puede conllevar un tratamiento más tardío y al tratamiento disponible en cada país. Así, en Egipto, la mortalidad es tres veces mayor que en Europa y ocho veces mayor que en Norteamérica debido a la agresividad del carcinoma de células escamosas, variedad histológica del carcinoma vesical muy prevalente en dicho país³.

La incidencia ha disminuido en algunos lugares, quizá reflejo de la disminución de la exposición a los agentes causantes de CV¹. Sin embargo, continúa elevándose en países en desarrollo debido a la industrialización y consiguiente exposición a agentes carcinógenos³.

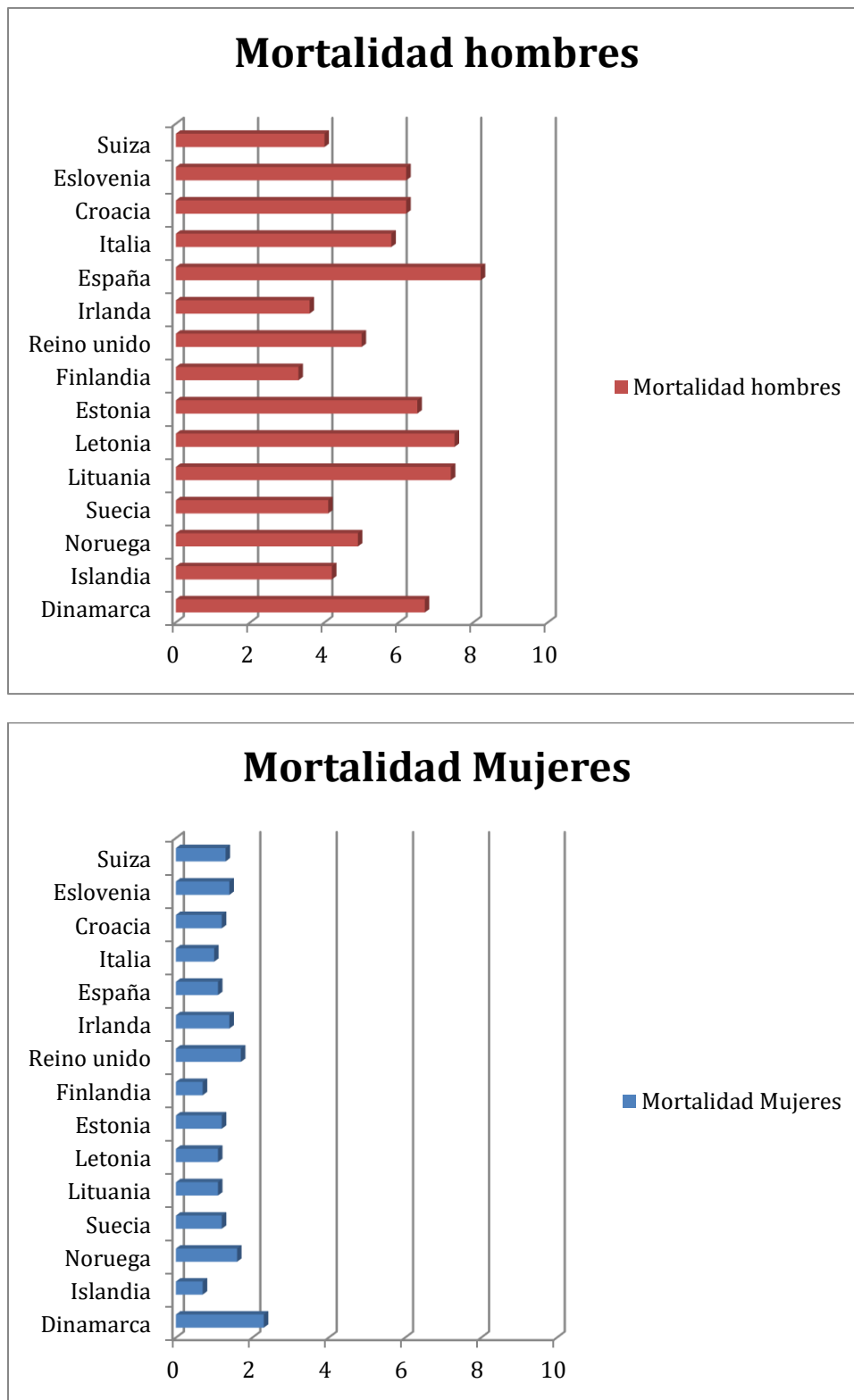
Figura 1. Tasas de incidencia del CV en Europa.



Tasas de incidencia del CV ajustada a la edad por 100.000 habitantes en Europa de 2003-2007.

(Modificado de Antoni S 2016²)

Figura 2. Tasas de mortalidad del CV en Europa



Tasas de mortalidad del CV en 2003-2007 ajustada a la edad por 100.000 habitantes en Europa

(Modificado de Antoni S 2016²)

Aproximadamente un 75% de los pacientes con CV debuta con un cáncer confinado a la mucosa vesical (Ta, Carcinoma in situ) o submucosa (T1). Tienen una alta prevalencia debido a la alta supervivencia y bajo riesgo de mortalidad cáncer-específica en comparación con los tumores músculo infiltrantes (T2-4)¹.

1.2. Etiopatogenia

El CV está causado por la combinación de anomalías a nivel de diferentes factores internos o constitucionales y factores externos. En la carcinogénesis tendrán lugar mutaciones en los genes específicos tumorales como consecuencia de las acciones de los carcinógenos biológicos, físicos y químicos⁴.

Ha sido una de las primeras neoplasias donde se ha logrado demostrar la asociación causal a exposiciones ocupacionales y sus interacciones con los factores de riesgo genéticos.

1.2.1. Factores de riesgo constitucionales

1.2.1.1. Edad

El CV generalmente se diagnostica en pacientes mayores, con una edad media de 69 años en los varones y de 71 años en las mujeres. La edad de diagnóstico disminuye en personas fumadoras activas respecto a los nunca fumadores^{5,6}.

Aunque es extremadamente raro, el CV también se puede desarrollar en pacientes jóvenes, presentándose la gran mayoría como tumores de bajo riesgo y superficiales⁵.

1.2.1.2. Sexo

La incidencia del CV es 3-5 veces menor en las mujeres que en los varones. A pesar de esto, las mujeres que lo desarrollan presentan un tumor más avanzado y con tasas de supervivencia menores⁷. En las mujeres se tarda más tiempo en establecer el diagnóstico dado que en el diagnóstico diferencial de la hematuria, el principal síntoma de presentación del CV, se incluyen patologías benignas más frecuentes que el CV⁸.

Además de la diferencias en la exposición entre géneros de los factores de riesgo como los componentes químicos y el tabaco, se ha descrito una diferente influencia de los estrógenos y andrógenos en el desarrollo de CV^{9,10}.

1.2.1.3. Raza

Existe mayor incidencia de CV en la raza blanca respecto a la africana, pudiéndose deber a un motivo ambiental, o bien ser causado por la diferente susceptibilidad a los carcinógenos¹¹⁻¹³.

Existen diferentes polimorfismos que parecen estar relacionados con el desarrollo de CV, destacando los descritos en la N-acetiltransferasa y la Glutación-transferasa. Estos polimorfismos están presentes en el 27% de los pacientes de raza blanca, en un 15% de raza negra y en un 3% de asiáticos, pudiendo explicar la diferencia en la incidencia del CV según la raza³.

1.2.1.4. Factores Genéticos

Están aumentando los estudios que demuestran la existencia de factores de susceptibilidad genética y asociación familiar que pueden influir en una mayor incidencia del CV. La historia de CV en familiares de primer grado, se ha asociado a un aumento del riesgo de padecer CV, siendo la asociación mayor entre los pacientes jóvenes^{1, 14}. En un estudio realizado por **Hemminki** se consideraba que los pacientes con familiares de primer grado con CV tenían el doble de riesgo de padecer CV respecto a la población general¹⁵. **Murta-Nascimento** confirmaba el aumento de riesgo de padecer CV pero en este caso, era necesaria la combinación de presentar antecedentes familiares de primer grado de CV y ser fumador. Esta asociación aumentaba si el paciente era joven¹⁶.

Existen varios polimorfismos que parecen estar relacionados con el desarrollo del CV, confiriendo una mayor susceptibilidad a los carcinógenos ambientales^{3,4}. Los más destacados en diferentes estudios son las mutaciones en los genes de la N-acetiltransferasa 2 (NAT), provocando una lenta acetilación y produciendo un aumento del riesgo de padecer CV, y la pérdida de la actividad de la enzima Glutación-s-transferasa 1 (GSTM1)^{4, 16}.

- **Genes acetiladores:** Los humanos somos polimorfos de las enzimas N-acetiltransferasas (NAT), encargadas de la neutralización y detoxificación de los carcinógenos químicos mediante la acetilación, y posteriormente eliminados a través de la orina.

La mutación en los genes de la NAT confiere una menor capacidad para realizar su función, aumentando el riesgo de desarrollar CV, siendo este riesgo mayor si además está expuesto al tabaco o a aminas aromáticas.

- **Genes glutación-S-transferasa:** El gen GSTM1 codifica una enzima implicada en la detoxificación de diversos carcinógenos, destacando los hidrocarburos policíclicos aromáticos. El polimorfismo del gen se asocia a la pérdida de la actividad de la enzima, presente en un 50 % de la población caucásica.

- **Genes del grupo citocromo P-450:** El gen CYP1A2 tiene importancia en la activación metabólica de numerosas aminas aromáticas. La susceptibilidad a desarrollar CV a consecuencia de la exposición a estas aminas dependerá de los niveles individuales de CYP1A2.
- **Gen ciclooxigenasa 2:** Los polimorfismos del gen ciclooxigenasa 2 están implicados en la carcinogénesis vesical asociada a las inflamaciones crónicas por agentes infecciosos, químicos y físicos. Esto se debe a la importancia del COX2 en la formación de prostaglandinas, encargadas de regular las respuestas inflamatorias.
- **Genes reparadores del ADN:** Existen estudios que sugieren que los polimorfismos de los genes encargados de la reparación de ADN afectan al riesgo de CV.

1.2.2. Factores de riesgo ambientales

1.2.2.1. Tabaco

El tabaco es el factor más importante que contribuye a la incidencia total del cáncer urotelial en los países occidentales^{5, 17}, siendo la causa de un 50-65% del CV en los varones y un 20-30% en las mujeres hasta hace pocos años. El porcentaje atribuible al tabaco ha permanecido estable en el caso de los hombres, mientras que ha aumentado en las mujeres, debido al aumento del consumo de tabaco de las mujeres en los últimos años¹⁸.

Tras las neoplasias de las vías respiratorias y la cavidad bucal, el CV es la neoplasia asociada al tabaco mejor documentada.

El riesgo relativo de desarrollar cáncer vesical secundario al tabaco es de 2.8 y 2.73 en hombres y mujeres respectivamente, llegando este riesgo a 5 en aquellos que consumen más de 20 cigarrillos/día¹⁹. Asimismo, los pacientes fumadores presentan variedades más infiltrantes y mayor mortalidad debido al CV respecto a los no fumadores²⁰.

La incidencia se relaciona directamente con la duración del tabaquismo y el número de cigarrillos/día²¹. Se comprobó una disminución inmediata del riesgo de padecer CV en aquellas personas que suspendían el consumo de tabaco. La disminución del riesgo se ha descrito de un 40% en los primeros 4 años tras el abandono del consumo de tabaco y de hasta un 60% tras 25 años tras el abandono²². El rápido descenso del riesgo en los primeros años del cese sugiere que los carcinógenos del humo del tabaco intervienen decisivamente en las últimas fases de la carcinogénesis vesical²⁰.

La exposición al humo ambiental de tabaco también ha sido asociada a un mayor riesgo de padecer CV, pero sin resultados claros ni definitivos.

Respecto a la mortalidad, el tabaco es responsable de la muerte por CV en el 30% de los varones y de un 46% del total de los pacientes con CV en países desarrollados²².

Existen más de 60 carcinógenos descritos en el humo del tabaco cuyos mecanismos de acción están establecidos. Sin embargo no está aclarado cuántos de ellos aislada o combinadamente son los principales responsables del desarrollo de CV.

1.2.2.2. Factores ocupacionales

La exposición laboral es el segundo factor de riesgo más importante en el CV. El 10% de todos los CV están asociados a la exposición industrial de alguna forma, sobre todo en zonas con alta concentración de industria química¹⁷.

Los agentes implicados descritos son los derivados de las aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos e hidrocarburos clorados y es frecuente encontrarlos en profesiones donde se emplean tintes, gomas, pintura y textil²³.

El riesgo aumenta significativamente después de más de 10 años de exposición, siendo el tiempo medio de exposición generalmente mayor de 30 años. Suele existir un periodo de latencia largo desde la exposición hasta el desarrollo del CV, siendo muchas veces difícil identificar la causa definitiva.

Actualmente las sustancias químicas contribuyen poco en la incidencia del CV, dadas las regulaciones estrictas respecto al uso de determinadas sustancias químicas nocivas^{1, 24}.

1.2.2.3. Radiaciones ionizantes

Tanto las exposiciones a radiaciones por motivos médicos, las explosiones atómicas y las exposiciones a accidentes nucleares se asocian a un mayor riesgo de desarrollar CV con respecto a lo esperado en la población general.

Se ha demostrado un aumento de riesgo en pacientes sometidos a radiación para su tratamiento de cáncer de próstata o cervix²⁵. Recientemente ha sido valorada la posibilidad de una menor afectación en pacientes tratados de cáncer de próstata con las nuevas técnicas como la radioterapia modulada²⁶. Sin embargo es necesario un mayor seguimiento para poder confirmarlo.

Pacientes con historia previa de radiación pélvica que desarrollan un tumor urotelial desarrollarán un cáncer más avanzado y con peor supervivencia^{27, 28}.

1.2.2.4. Factores dietéticos

Existen diferentes factores alimenticios que se han relacionado con el desarrollo del CV. Sin embargo, estos datos son controvertidos y limitados en la actualidad.

Numerosos estudios han encontrado una asociación entre el consumo de agua clorada y el CV. Un metaanálisis realizado por **Villanueva** demostró un aumento moderado del riesgo de padecer CV en relación con el agua clorada^{20, 29}. A pesar de este dato, la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluye que el riesgo que conlleva consumir un agua mal desinfectada es mayor que aquel relacionado con el agua clorada.

Respecto a la dieta, aunque hay información inconsistente acerca de los factores nutricionales relacionados con el CV se ha comprobado el beneficio de una dieta saludable, la mediterránea, en el menor riesgo de padecer CV³. Tanto las verduras como las frutas contienen componentes activos en la detoxificación, disminuyendo el riesgo de desarrollar un cáncer³⁰. Un estudio realizado por **Zamora-Ros** observó una reducción del riesgo de CV de hasta el 25% en pacientes con dietas ricas en flavonoides y lignanos³¹.

1.2.2.5. Infecciones del Tracto Urinario

La Esquistosomiasis vesical, una cistitis crónica y endémica en algunos países causada por el parásito *Schistosoma haematobium*, es la segunda infección parasitaria más frecuente del mundo después de la malaria. Existe una asociación demostrada entre esta infección y el desarrollo de carcinoma vesical, en concreto del carcinoma escamoso. En los países donde esta infección es endémica como Egipto, más del 70% de los CV son de células escamosas, mientras que en los países occidentales esta variedad solo representa el 2%.

Gracias a un mejor control de la infección en estos países, se está produciendo una variación en las características de los CV, aumentando la frecuencia de los carcinomas uroteliales y disminuyendo la incidencia del CV escamoso^{32, 33}.

De forma similar, los cateterismos intermitentes, las litiasis y las infecciones crónicas se han asociado con el CV³⁴. Sin embargo, el mecanismo de acción no se ha comprendido por completo³.

1.2.2.6. Quimioterapia

La ciclofosfamida y la ifosfamida se asocian al desarrollo de la cistitis hemorrágica y al CV. Tras metabolizarse se produce un metabolito, la acroleína, implicado en la toxicidad vesical²⁰.

1.3. Aspectos histopatológicos

La vejiga se compone de tres capas:

- **Mucosa vesical:** Formada por el urotelio y la lámina propia. El urotelio es el epitelio que recubre la vejiga, el uréter y la pelvis renal. Consiste en un epitelio estratificado, con un promedio de 7-8 capas de células conectadas. Mientras las células superficiales son grandes y multinucleadas, las células de las capas más profundas son pequeñas con un único núcleo. Cada célula superficial cubre dos o más células basales, por lo que recibe el nombre de células en paraguas. Estas entrarán en contacto con la orina y los microorganismos.

Estas células apoyan sobre un tejido conectivo subepitelial llamado lámina propia. Está formado por células intersticiales (miofibroblastos) y microvascularización.

- **Capa muscular:** Formada por 3 capas de músculo liso mezcladas con abundantes fibras de colágeno.
- **Capa externa o Serosa**

Varios sistemas han sido utilizados para la clasificación de las neoplasias vesicales.

En 1973 la OMS propuso un sistema y en 1997, la OMS junto con la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) realizaron un nuevo sistema de clasificación. Esta ha sido revisada y validada en estudios posteriores, existiendo una nueva clasificación en 2004 donde se producen cambios respecto al grado patológico y se definen con más precisión las lesiones uroteliales no músculo invasivas.

La última clasificación de la OMS fue publicada en 2016, sin cambios significativos respecto a la clasificación de 2004³⁵.

1.3.1. Clasificación Histológica

Los tumores vesicales, según su histología, se pueden clasificar en tumores uroteliales y no uroteliales. Estos últimos solo representan el 5% de los tumores vesicales, siendo los más frecuentes los carcinomas de células escamosas y el adenocarcinoma³⁶. Para considerar un tumor no urotelial puro, es necesario que no haya presente ningún componente de carcinoma urotelial^{35, 37} (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación histológica OMS 2004

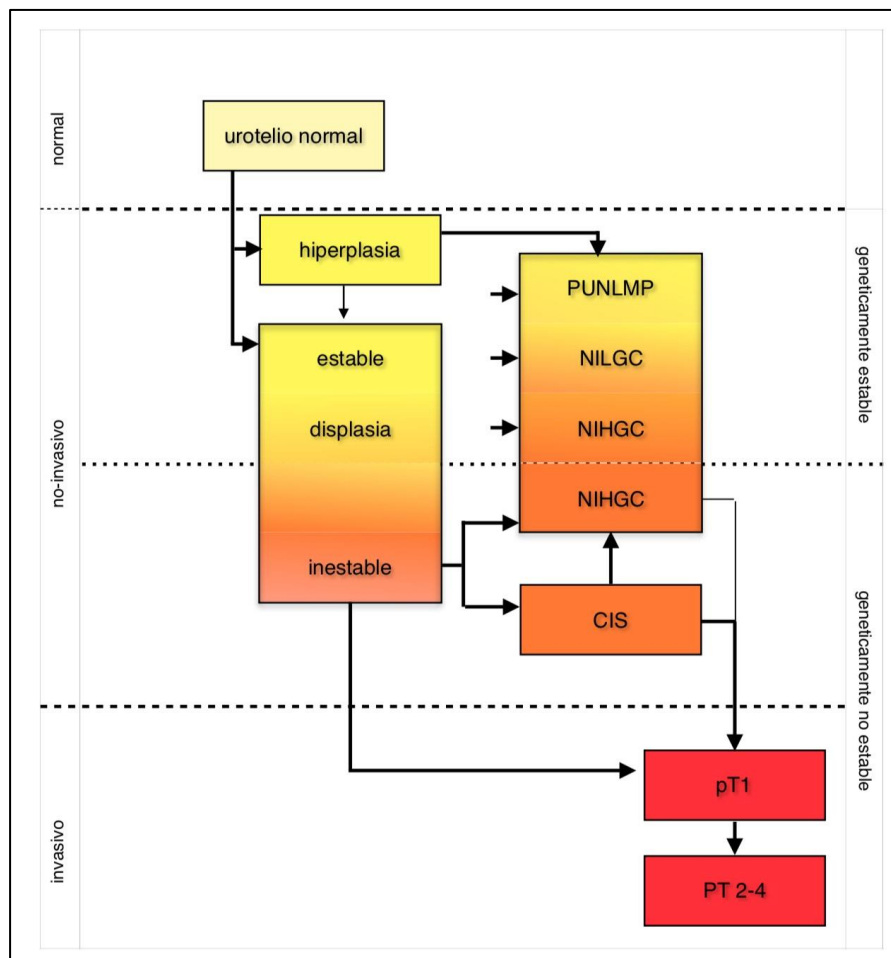
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA OMS DE TUMORES DEL TRACTO URINARIO (4ª EDICIÓN)	
Tumores Uroteliales	Tumores Neuroendocrinos
<i>Carcinoma urotelial Infiltrante</i>	<i>Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña</i>
<i>Carcinoma urotelial no invasivo</i>	<i>Carcinoma neuroendocrino de célula grande</i>
	<i>Tumor neuroendocrino bien diferenciado</i>
Neoplasias células escamosas	<i>Paraganglioma</i>
Neoplasias glandulares	Tumor melanocítico
<i>Adenocarcinoma</i>	
<i>Adenoma vellososo</i>	Tumor mesenquimal
Carcinoma uracal	Tumores linfoides y hematopoyéticos del Tracto urotelial
Tumores de tipo Mulleriano	Tumores misceláneos

1.3.1.1. Tumores Uroteliales

El urotelio es un epitelio de transición que posee gran capacidad para presentar diferenciaciones y variantes morfológicas. Se trata de tumores que se desarrollan en el urotelio donde se entremezclan células tumorales uroteliales típicas con otro tipo de células tumorales con diferente morfología. La incidencia de una histología divergente puede alcanzar hasta el 33% en las piezas de cistectomía³⁵.

Dentro de los tumores uroteliales, se pueden clasificar a su vez en tumores no infiltrante (TNI), si no alcanzan la lámina propia, o en tumores infiltrante (TI) (Figura 3).

Figura 3. Modelo del desarrollo y progresión del CV.



Esquema del desarrollo y progresión del CV (Modificado del Pathology and genetics of tumors of the Urinary system and male genital organs. WHO classification of tumours).

PUNLMP: Neoplasia papilar de bajo potencial maligno; NILGC: Carcinoma no invasivo de bajo grado; NIHGC: Carcinoma no invasivo de alto grado; CIS: Carcinoma in situ.

1.3.1.1.1. Neoplasias Uroteliales no invasivas^{38, 39}

- **Carcinoma in situ (CIS):**

Lesión plana, no papilar, en la superficie epitelial vesical. Se considera por definición una neoplasia de alto grado.

La citología urinaria es positiva en un 80-90% de los casos.

El CIS puede ser primario, ocurriendo sólo en un 1-3% de las neoplasias uroteliales, mientras que se identifica en un 45-65% de los tumores invasivos. La afectación multifocal de todo el tracto urinario es frecuente.

Pacientes con CIS que permanecen sin tratar presentan un riesgo significativo de progresar a un carcinoma invasivo y posterior muerte⁴⁰ (Figura 5).

- **Neoplasia papilar de bajo potencial Maligno (PUNLMP):** Parecido histológicamente al papiloma urotelial pero se diferencia por un engrosamiento del urotelio. Estos tumores recurren en un 30-40% de los pacientes, pudiendo recurrir a un carcinoma papilar de bajo o alto grado. La progresión y mortalidad a consecuencia de estos tumores es infrecuente (Figura 4).
- **Carcinoma urotelial papilar de bajo grado (LGPUC):** Comparado con los PUNLMP, estos tumores tienen mayor tasa de recurrencia (48-77%) y de progresión (3-11%) (Figura 6).
- **Carcinoma urotelial papilar de alto grado (HGPUC):** Presentan un alto riesgo de progresión y con frecuencia están asociados a un carcinoma invasivo en el momento del diagnóstico (Figura 7).
- **Papiloma urotelial:** Lesión exofítica benigna, presente en pacientes jóvenes. Mientras algunos pueden recidivar, la progresión es improbable. La evolución generalmente es muy favorable.
- **Papiloma invertido:** Son lesiones benignas con patrón de crecimiento invertido. En un pequeño porcentaje se puede asociar con un carcinoma urotelial de forma concurrente o subsiguiente. De forma muy infrecuente pueden recurrir.
- **Proliferación urotelial de significado incierto:** Sustituye al término de hiperplasia. Se trata de un engrosamiento del urotelio con la presencia mínima de atipia.
- **Displasia urotelial:** Presenta cambios en la arquitectura y citología pudiendo considerarse una lesión premaligna, sin llegar a ser un CIS.

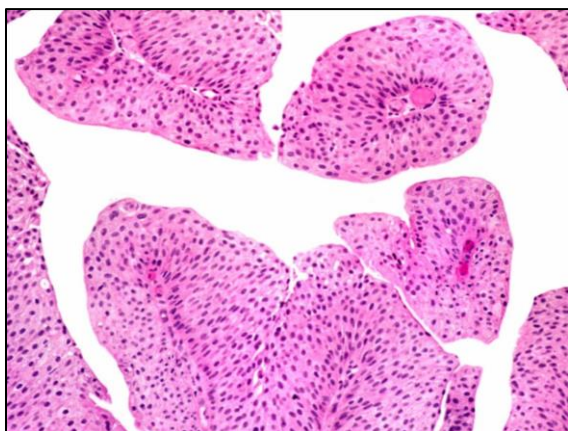


Figura 4. PUNLMP

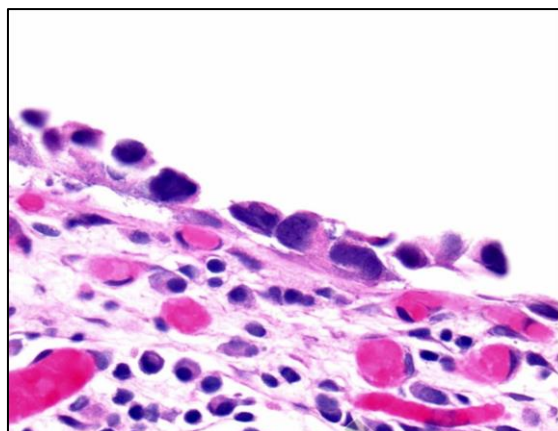


Figura 5. CIS



Figura 6. LGUC

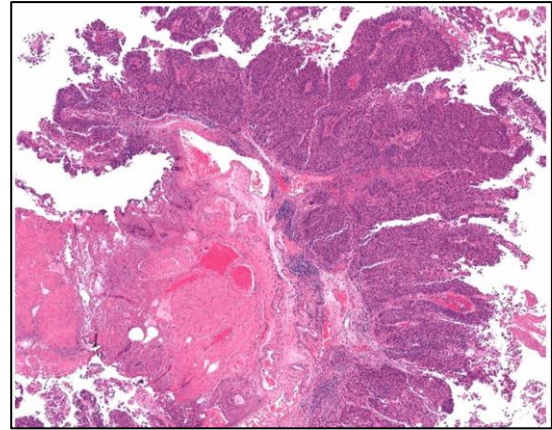


Figura 7. HGCU

1.3.1.1.2. Neoplasias Uroteliales invasivas

El tumor se presenta con invasión más allá de la membrana basal vesical, ya sea por invasión de la lámina propia o de la muscular propia^{35, 36}.

- **Carcinoma urotelial invasivo con diferenciación divergente:** El carcinoma urotelial tiene tendencia a la diferenciación celular. La variante histológica más frecuente es la diferenciación escamosa, pudiendo estar presente en un 40% de los carcinomas uroteliales invasivos. La segunda diferenciación más frecuente es la glandular, observado hasta en un 18% de los carcinomas invasivos. Esto confiere al tumor una mayor agresividad, siendo diagnosticado como una enfermedad más avanzada. Sin embargo continúa en debate si esto produce un peor impacto en la supervivencia⁴¹.
- **Variante en nidos:** Esta variante es infrecuente y agresiva, presentándose como músculo-infiltrante en todos los casos. A pesar del tratamiento realizado, el 70% de los casos fallece a los 3-4 años del diagnóstico⁴².
- **Variante micropapilar:** Variante infrecuente. Generalmente son de alto grado, se presentan en edades avanzadas y tienen mal pronóstico. Estos tumores invaden la capa muscular y tienen una alta incidencia de metástasis^{43, 44}.
- **Variante linfoepitelioma like:** Se han descrito pocos casos de carcinoma urotelial con variante linfoepitelial. Responden bien a quimioterapia.
- **Variante plasmocitoide y linfoma-like:** Las células malignas se asemejan a las células de un linfoma o un plasmacitoma. Suelen acompañarse de carcinomas uroteliales de alto grado. El pronóstico de estos tumores es malo dado que la mayoría presentan enfermedad localmente avanzada al diagnóstico. La progresión hacia enfermedad metastásica es frecuente y la supervivencia suele ser corta⁴⁵.

- **Variante Sarcomatoide:** Se trata de neoplasias que presentan tanto diferenciación epitelial como mesenquimal. La variante más frecuente es el osteosarcoma seguido del condrosarcoma. Las metástasis ganglionares y viscerales son frecuentes al diagnóstico, y un 75% suele fallecer a los dos años del diagnóstico⁴⁶.

1.3.1.2. Carcinoma de Células Escamosas

El carcinoma de células escamosas se deriva del urotelio vesical y se caracteriza por células con fenotipo escamoso puro, islotes queratinizados con agregados de células llamados perlas escamosas.

Su prevalencia varía a nivel mundial. Mientras en Europa y Norte América corresponde a menos del 5% de los tumores vesicales, en áreas donde la infección por *Esquistosoma haematobium* es endémica aumenta de forma notoria. La infección crónica producida por el *Esquistosoma* produce la formación de células escamosas en la vejiga, las cuales tienen una alta tasa de proliferación.

Los carcinomas de células escamosas no producidos a consecuencia de la infección del *Esquistosoma* son causados de forma habitual por irritación crónica por cálculos urinarios, catéteres permanentes e infecciones de orina crónicas.

La mayoría de estos tumores se presentan como masas que ocupan la luz vesical, con material necrótico. Con frecuencia se diagnostica en estadio avanzado y el tratamiento con cistectomía y linfadenectomía ofrece beneficio en la supervivencia del paciente. Estadio por estadio, parece que el pronóstico es comparable al carcinoma urotelial^{3, 38}.

1.3.1.3. Adenocarcinoma

Neoplasia maligna vesical, presentando una histología glandular pura. Ocurre en menos del 2% de los CV. En base al origen de las células tumorales, se dividen en adenocarcinomas primarios y adenocarcinomas uracales. Lo más frecuente es que estos tumores deriven del urotelio vesical en el caso del adenocarcinoma primario y el resto de los casos derivan del remanente uracal.

En la última clasificación de la OMS, se considera que el adenocarcinoma uracal debe ser considerado como una entidad aparte^{47, 48}.

Adenocarcinoma primario: El urotelio vesical es sustituido por estructuras glandulares. Con frecuencia son tumores poco diferenciados e invasivos. El pronóstico generalmente es malo, y esto se debe a su estadio avanzado en el momento del diagnóstico (Figura 8).

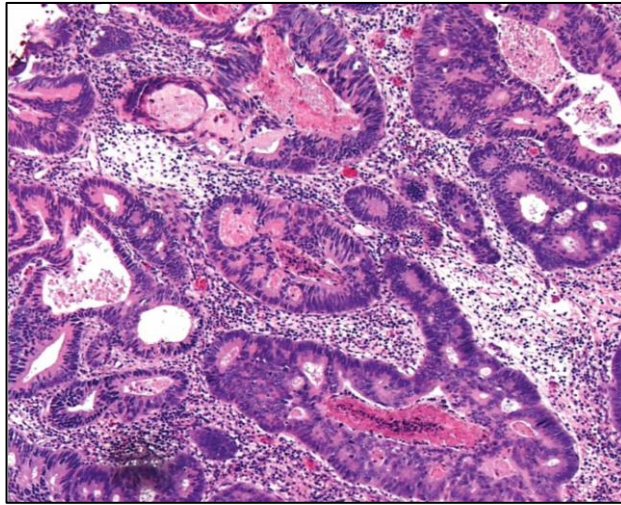


Figura 8. Adenocarcinoma primario

Adenocarcinoma de Uraco: Tumores extremadamente raros que se originan por fuera de la vejiga, localizados en la pared vesical por debajo del epitelio normal. Tienen peor pronóstico que los adenocarcinomas no uracales.

1.3.1.4. Carcinoma de célula pequeña/microcítico

Neoplasia neuroendocrina derivada del urotelio. Casi todos estos tumores ocurren en la vejiga y se suele diagnosticar como un tumor de gran tamaño, sólido y único, si bien su incidencia es muy infrecuente. Se asocia hasta en un 50% de los casos con tumor urotelial, y con menos frecuencia con adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas.

Todos son infiltrantes en el momento del diagnóstico⁴⁹.

El diagnóstico se puede llevar a cabo en muchos casos solo con la morfología celular, aunque generalmente es posible demostrar la expresión neuroendocrina con el uso de la inmunohistoquímica.

Su pronóstico es malo, describiéndose una supervivencia global (SG) a los 5 años de 8%, si bien se consideran factores pronósticos (FP) el estadio tumor-ganglios-metástasis (TNM) al diagnóstico así como la edad del paciente, siendo mejor el pronóstico para aquellos tumores confinados en la pared vesical. No se ha demostrado diferencia de SG en los tumores puros o en aquellos con histología mixta³⁸.

1.3.2. Grado Histológico

Mientras el grado histológico adquiere gran importancia en los TNI, especialmente en los papilares, es dudosa la importancia del grado tumoral en los TI dado que la gran mayoría de los TI son de alto grado. Sólo un pequeño porcentaje será de bajo grado y generalmente se trata de los tumores que no sobrepasan la lámina propia.

Existen cambios realizados por la OMS en 2004 respecto al sistema de graduación establecida por la ISUP en 1997 (Tabla 2). La finalidad de estos cambios era definir mejor qué tumores eran de mayor riesgo y de esa manera ofrecer un posible tratamiento adyuvante, disminuir la ambigüedad producida en los grados 1-2 y 2-3 de la clasificación de 1973 a la hora de valorar los tumores y unificar la terminología³⁵.

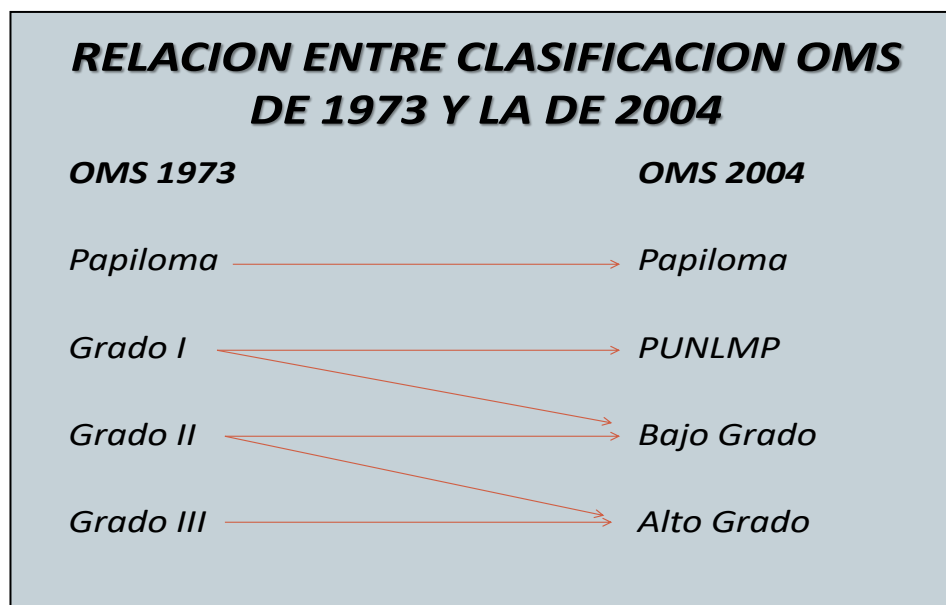
En esta última clasificación se ha añadido una nueva definición de tumor, el PUNLMP. Se trata de un TNI con muy escaso potencial de progresión aunque requiere de seguimiento dada la posibilidad de recurrencia (Tabla 3).

Diferentes estudios han querido demostrar la superioridad de la clasificación de la OMS de 2004. Sin embargo, hasta el momento, se continúa aconsejando el uso de ambas clasificaciones.

Tabla 2. Grado histológico 1973 y 2004

GRADO HISTOLÓGICO OMS 1973 y 2004
<ul style="list-style-type: none">• Clasificación 1973<ul style="list-style-type: none">– Papiloma urotelial– Grado I: Bien diferenciado– Grado II: Moderadamente diferenciado– Grado III: Pobremente diferenciado• Clasificación 2004<ul style="list-style-type: none">– Papiloma Urotelial– Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (PUNLMP)– Carcinoma urotelial papilar de bajo grado– Carcinoma urotelial papilar de alto grado

Tabla 3. Comparación de la clasificación de 1973 y 2004



1.4. Estadificación y sistemas de clasificación

1.4.1. TNM

Para la estadificación del CV se recomienda el uso de la clasificación TNM, siendo la última edición del 2017 (8ª edición). Para realizar este estudio ha sido empleada la 7ª edición de 2009. Es el método más utilizado para clasificar la extensión del tumor.

La categoría TNM clínica se determina mediante estudios de imágenes y biopsia de los tumores (considerando la resección transuretral vesical (RTUv) como una biopsia).

En el caso de la clasificación TNM patológica se analizará la pieza de cistectomía así como los ganglios extraídos por linfadenectomía (Tabla 4).

Categoría T^{50, 51}

Los tumores papilares confinados a la mucosa o invadiendo la lámina propia se clasifican como estadio Ta o T1 respectivamente, mientras que los tumores planos confinados a la mucosa de alto grado se clasifican como CIS.

La presentación inicial en el 75% de los casos es de tumores no músculo-invasivos⁵².

La invasión de la capa muscular se divide en T2a y T2b, correspondiendo T2a a aquellos tumores que invaden la mitad más superficial de la muscularis propia y T2b a aquellos tumores que invaden más allá de la mitad más profunda de la muscularis propia.

INTRODUCCIÓN

T3 corresponde a la extensión del tumor fuera de la propia vejiga, hacia la grasa perivesical, siendo T3a en el caso de una invasión microscópica y T3b cuando existe extensión macroscópica.

T4 se subclasifica en T4a, si existe afectación del estroma prostático, útero o vagina y T4b si existe invasión de la pared pélvica o abdominal (Figura 9).

Un problema común que se produce a la hora de estadiar clínicamente el CV es el infraestadiaje, ocurriendo en un 34-64% de los estadios clínicos tras una RTUv⁵³. Por este motivo, la Asociación Americana de Urología (AUA) así como la Asociación Europea de Urología (EAU) recomiendan repetir la resección vesical en el caso de los tumores T1 y aquellos de alto grado para valorar de nuevo la posible invasión tumoral del músculo.

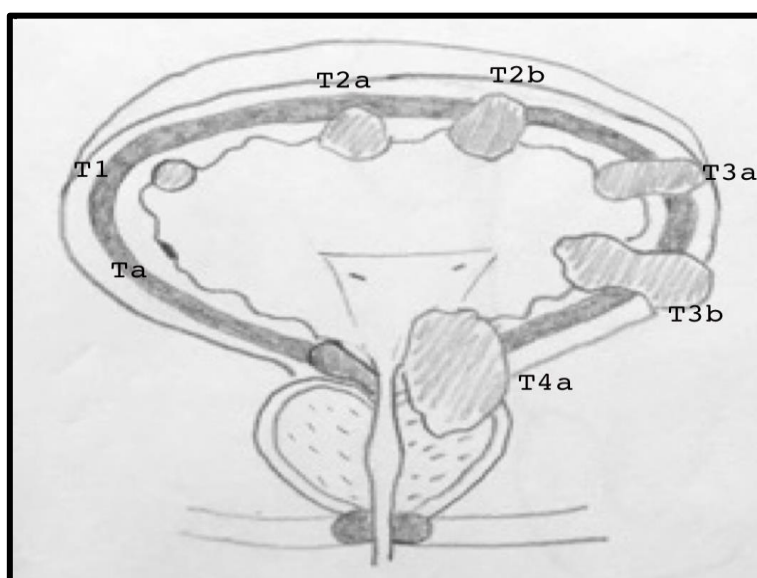


Figura 9. Estadio T

Categoría N

El estudio inicial se realiza mediante Tomografía Computerizada (TC) o Resonancia Magnética (RM), si bien la sensibilidad y especificidad es limitada. Sin embargo, un aumento del tamaño ganglionar es altamente sugestivo de metástasis.

El estadiaje definitivo se realizará durante la cistectomía radical, mediante una linfadenectomía hasta la bifurcación de la aorta.

Categoría M

En los tumores músculo infiltrantes será preciso descartar la afectación visceral secundaria mediante la realización de TC o RM toraco-abdominal. El estudio para descartar afectación ósea o diseminación cerebral sólo se realizará en el caso de presentar síntomas.

Tabla 4. Clasificación TNM 2009

CLASIFICACIÓN TNM 2009 CÁNCER VESICAL	
T: TUMOR PRIMARIO	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No se evidencia tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no infiltrante
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltra el tejido conectivo subepitelial
T2	Invasión muscular T2a: Invasión muscular superficial T2b: Invasión muscular profunda
T3	Invasión de tejido perivesical T3a: Invasión microscópica T3b: Invasión macroscópica
T4	Invasión de cualquiera de estas estructuras_ Próstata, útero, vagina, pared abdominal, pelvis. T4a: Invasión próstata, útero o vagina T4b: Invasión pared abdominal o pelvis
N: AFECTACIÓN GANGLIONAR	
Nx	No se pueden evaluar los ganglios
N0	No afectación ganglionar
N1	Metástasis en ganglio único en pelvis
N2	Metástasis en múltiples ganglios en pelvis
N3	Metástasis en ganglios de iliaca común
M: METÁSTASIS A DISTANCIA	
Mx	No valorable la metástasis
M0	No metástasis
M1	Metástasis a distancia

INTRODUCCIÓN

La clasificación TNM del 2017⁵⁴ es muy similar a la clasificación previa, con la única diferencia a la hora de clasificar los tumores M1, donde se dividen en:

M1a: Afectación de nódulos linfáticos no regionales

M1b: Otro tipo de metástasis a distancia

1.4.2. AJCC (American Joint Committee of Cancer)

En base a la clasificación TNM, se realiza una agrupación por estadios para obtener grupos pronósticos. En nuestro estudio se ha empleado la clasificación de la 7ª edición. Se expone también la clasificación más reciente, donde se observan algunos cambios realizados a la hora de clasificar los estadios III y IV (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación AJCC

GRUPOS PRONÓSTICOS DE LA AJCC 7ª EDICIÓN				GRUPOS PRONÓSTICOS DE LA AJCC 8ª EDICIÓN			
GRUPO	T	N	M	GRUPO	T	N	M
0a	Ta	N0	M0	0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0	0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0	II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
III	T3a	N0	M0	IIIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0		T1,T2,T3,T4a	N1	M0
IV	Cualquier T	N1-3	M0	IIIB	T1,T2,T3,T4a	N2,N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1	IVA	T4b	N0	M0
					Cualquier T	Cualquier N	M1a
				IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

1.5. Diagnóstico^{1, 55}

1.5.1. Síntomas

El síntoma de presentación más frecuente es la hematuria macroscópica, que se presenta en más del 85% de los pacientes⁵⁵.

El segundo síntoma más frecuente es la disuria y la polaquiuria, síntomas que se suelen asociar al CIS o a un T1. Otros posibles síntomas son el dolor lumbar, secundario a la obstrucción del orificio ureteral ocupado por tumor, o a una masa pelviana si se trata de un tumor avanzado.

1.5.2. Examen físico

En el caso de los TNI, la exploración física no va a revelar ninguna información.

Para los TI, es recomendable realizar tacto rectal y palpación vaginal bimanual. Será posible palpar una masa pélvica en el caso de un tumor infiltrante, siendo sugestivo de estadio T4 si la vejiga se encuentra fija a la pelvis. Sin embargo, se han observado importantes discrepancias entre la palpación bimanual y el estadio patológico (se describe hasta un 31% de infraestadiaje clínico), siendo cada vez menor el uso de la palpación bimanual como método para el estadio clínico⁵⁶.

1.5.3. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen no se emplean en el diagnóstico primario de CV. Si existiera una imagen compatible con una neoformación vesical se realizará una cistoscopia para confirmar el diagnóstico, salvo que la sospecha diagnóstica sea muy alta con la prueba de imagen, no siendo necesario en este caso realizar la cistoscopia. La confirmación definitiva así como la estadificación clínica se realizará mediante la resección vesical.

El TC o la Urografía intravenosa (UIV) se realizarán con el objetivo de estudiar la afectación del tracto urinario superior (TUS) y la presencia o no de hidronefrosis. La incidencia de afectación del TUS es baja (1,8%), pero aumenta hasta un 7.5% si el tumor se localiza en el triángulo⁵⁷.

Para el estudio de extensión se recomienda el empleo del TC o la RM. Hasta el momento, ninguna de las dos pruebas ha demostrado ser superior a la otra.

Ambas se emplean para el estudio del estadio T clínico así como del estadio ganglionar, y ayudan a descartar enfermedad a distancia antes de someterse a la cistectomía radical (CR).

La gran dificultad de estos estudios es poder distinguir los tumores órgano-confinados frente a los localmente avanzados, no teniendo capacidad para distinguir entre los estadios de Ta a T3a, pero sí logrando evaluar si existe afectación de la grasa perivesical macroscópica (\geq T3b).

Para el TC se estima una capacidad predictiva del estadio T de aproximadamente 55-92%^{58, 59}, mientras que para la RM, la capacidad predictiva se encuentra en torno al 73-96%^{1, 60}.

En cuanto a la capacidad para valorar el estadio ganglionar, se ha descrito unos resultados de sensibilidad y especificidad del TC del 14% y 89% respectivamente⁵⁹. El TC y la RM han presentado resultados similares en la detección de afectación ganglionar. Ninguna de las dos pruebas tiene la capacidad para predecir afectación

ganglionar milimétrica, considerándose a partir de 1cm sospechosa de afectación tumoral⁵⁸.

1.5.4. Citología de orina

Las células malignas pueden ser observadas en el examen microscópico del sedimento urinario y éstas se pueden originar en cualquier localización del urotelio. La citología de orina tiene una alta sensibilidad en los pacientes con tumores de alto grado, mientras que es baja para los tumores de bajo grado dado que estos tumores presentan células de aspecto normal. La sensibilidad en un metaanálisis realizado por **Lotan** resultó ser del 34%. Sin embargo, a pesar de que la evaluación de la citología de orina se puede ver alterada por infecciones de orina, instilaciones vesicales o litiasis, la especificidad y el valor predictivo positivo es muy alto, describiéndose una especificidad de hasta el 98%.

Se están desarrollando nuevos marcadores urinarios para lograr detectar el CV de forma más temprana⁶¹.

1.5.5. Cistoscopia

El diagnóstico definitivo del CV se realiza mediante la visión vesical endoscópica, generalmente en la consulta. En aquellos casos donde no existe duda del diagnóstico en alguna prueba de imagen realizada, se podrá realizar directamente la RTUv.

1.5.6. Resección Transuretral de vejiga (RTUv)

Con la resección vesical del tumor se obtendrá el diagnóstico histopatológico así como el estadio tumoral clínico, para lo cual se precisa obtener tejido muscular en la resección. El diagnóstico fotodinámico (PDD), que consiste en la realización de la cistoscopia con luz azul previa aplicación de productos como el hexaminolevulinato, aumenta el diagnóstico de lesiones que con luz blanca podrían pasar desapercibidas. Se ha visto una reducción de las recidivas de tumores superficiales, en tumores donde se ha aplicado la PDD para la resección⁶².

La afectación de la mucosa uretral se ha visto aumentada en los casos donde existe un tumor multifocal, CIS o tumores de alto riesgo, por lo que es conveniente obtener tejido uretral para descartar tumor en la misma⁶³.

1.5.7. Segunda RTU vesical

Se ha observado la presencia de enfermedad residual en hasta un 55% de los pacientes con tumores no músculo invasivos (TNMI) y un infraestadiaje de hasta el 25% en algunas series, especialmente si no hay muestra de la capa muscular durante la resección⁶⁴. Una segunda resección identifica tumores con un estadio mayor de T2 en un 10-20% de los casos.

Ante este riesgo, se recomienda una segunda resección en los tumores T1, los Ta de alto grado o en aquellos donde no exista muestra de la capa muscular⁶⁵.

1.6. Tratamiento

1.6.1. Resección transuretral de vejiga

Se trata de un procedimiento diagnóstico pero también terapéutico en el caso de los tumores que no infiltran la capa muscular, pudiendo erradicar el tumor por completo. Debido a la alta tasa de recurrencia, es muy frecuente que precisen de un tratamiento adyuvante posterior. Se recomienda realizar una instilación inmediata de quimioterapia tras la resección con la finalidad de destruir las células tumorales que hayan podido quedar en la vejiga^{57, 66}.

En base al pronóstico de los tumores resecados, se valorará la necesidad de realizar instilaciones posteriores. En el caso de los tumores de riesgo intermedio, se ha comprobado la reducción de las recurrencias tras realizar un mantenimiento con quimioterapia⁶⁶.

Respecto a las instilaciones con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), hay estudios que demuestran la reducción de la recurrencia así como la progresión de los tumores. Dado que los efectos secundarios son mayores en el caso de la BCG respecto a la quimioterapia endovesical, se recomendarán en los casos de tumores alto riesgo. En un metaanálisis realizado por **Malmstrom** se demostró la superioridad de la BCG respecto a la quimioterapia con Mitomicina C (MMC) en la reducción de la recurrencia, sin poder demostrar disminución en la progresión, aumento de la supervivencia global ni supervivencia cáncer específica (SCE)⁶⁷. Sylvester sí pudo demostrar la superioridad de BCG respecto a la quimioterapia no solo en la recurrencia, sino también en la progresión de la enfermedad⁶⁸.

En el caso del CIS, el tratamiento endoscópico no será nunca suficiente, por lo que el tratamiento posterior consistirá en instilaciones con BCG o en la CR.

1.6.2. Cirugía radical

La CR se considera el tratamiento estándar para los tumores músculo-infiltrantes (TMI) y en algunos casos de TNMI.

Los TNMI presentan altas tasas de recurrencia, habiéndose descrito cifras de hasta un 78% de recurrencia en 5 años y de un 45% de progresión^{69, 70}. Aunque la mayoría de estos pacientes se tratarán inicialmente mediante RTUv y algún tipo de instilación, la recurrencia del tumor, su progresión o la falta de respuesta a BCG será motivo para aconsejar la realización de una CR, aunque el tumor no alcance la capa muscular en ese momento⁷¹. Estudios han demostrado una menor supervivencia cáncer específica en aquellos tumores que han progresado de ser T1 a ser un TMI y en ese momento han sido sometidos a una CR respecto a los TMI primarios sometidos en el momento del diagnóstico a CR. Estos datos apoyan la actitud de someter a CR a TNMI de alto riesgo de progresión^{51, 69}.

1.6.2.1. Técnica quirúrgica de cistectomía radical

El abordaje para realizar la exéresis vesical, la linfadenectomía y la derivación intestinal puede ser por vía abierta, laparoscópica o mediante la utilización del robot.

Si bien con el robot hay estudios que observan un beneficio en la menor estancia hospitalaria, menor número de complicaciones grado 3 en los primeros 90 días tras la cirugía y menor transfusión de sangre⁷², también es un tratamiento con un tiempo quirúrgico más largo además de ser más costoso⁷³.

Hasta el momento, los resultados finales en cuanto a los resultados oncológicos y la calidad de vida no difieren de forma significativa entre una técnica empleada u otra.

La cistectomía radical se resume en los siguientes pasos⁷⁴:

- Exéresis del uraco, que se extraerá junto con la vejiga.
- Disección y sección de ambos uréteres a nivel de la entrada en vejiga.
- Disección del pedículo vascular lateral vesical y ligadura de las arterias anteriores de la arteria hipogástrica. (Arteria vesical superior e inferior)
- Apertura de peritoneo posterior en el saco de Douglas, separando el plano entre el recto y la vaina posterior de la fascia de Denonvilliers.
- Disección y ligadura de pedículos posteriores vesicales.
- En el caso del hombre se realiza apertura de la fascia endopélvica, ligadura del complejo venoso dorsal. Incisión y sección de uretra, extrayendo vejiga y próstata.
- En el caso de la mujer, junto con los pedículos posteriores se seccionan también los ligamentos cardinales. Se completa la histerectomía total. Incisión

circunferencial de la cúpula vaginal por debajo del cuello uterino. Disección de cara anterior vaginal, que en algunos casos deberá ser resecada con la pieza. Sección de la uretra y extracción de la pieza. La vagina será reconstruida.

1.6.2.2. Derivación urinaria

La clasificación de los tipos de derivaciones puede seguir varios criterios.

En base a si son continentes o no se dividen en:

➤ **CONTINENTES:**

- Ortotópicas: Se emplea la uretra para la eliminación de la orina. (Camey I y II, Hautmann, Padovana, Studer)
- Heterotópicas: Se utilizan vías alternativas para la eliminación de la orina diferentes a la uretra como el sigma.

➤ **NO CONTINENTE:**

- Ureteroileostomía cutánea (Bricker); Ureterostomía cutánea.

Existen controversias acerca del tipo de derivación adecuada para cada paciente. Algunos investigadores consideran que la derivación ortotópica no es la apropiada para pacientes que han recibido tratamiento radioterápico previo o que presentan estadios avanzados de la enfermedad, mientras para otros investigadores esto no parece ser un impedimento⁷⁵⁻⁷⁷.

1.6.2.3. Linfadenectomía

Aproximadamente un 25 % de los pacientes con un TMI presentarán afectación ganglionar a la hora de realizar la cistectomía⁷⁸.

A pesar de los avances en las pruebas de imagen, se sigue considerando que tanto el TC como la RM tienen una baja sensibilidad en cuanto al diagnóstico de la afectación ganglionar previo a la cirugía⁷⁹. Por lo tanto, la linfadenectomía se considera fundamental para realizar un buen estadiaje del tumor y como tratamiento mismo del tumor, dada la alta probabilidad de la presencia de micrometástasis no detectadas en los estudios de rutina⁸⁰.

El debate que se plantea es la extensión adecuada para un correcto estadiaje y un correcto tratamiento⁸¹.

Los límites de la linfadenectomía deben ser (Figura 10):

- Lateral: el nervio genitofemoral
- El ganglio de Cloquet distalmente
- Posteriormente la vena iliaca interna incluyendo la fosa obturatriz, así como los ganglios presacros.
- Cranealmente, existen diferentes clasificaciones:
 - La linfadenectomía estándar consiste en extraer los ganglios hasta la bifurcación de la arteria iliaca común. Se ha visto que hasta un 41% de los pacientes con ganglios positivos (pN+) presentan afectación de los ganglios más allá de los límites de la linfadenectomía estándar⁸⁰.
 - La linfadenectomía extendida/ampliada incluye los ganglios situados por encima de la bifurcación de la iliaca común.

Se ha llegado a la conclusión de que la linfadenectomía extendida obtiene un estadiaje más preciso comparado con la linfadenectomía estándar, mientras que ampliar la linfadenetomía más allá de la bifurcación aórtica no presenta mejoría en el estadiaje⁸².

Existe una gran variabilidad en el número de ganglios obtenidos tras una linfadenectomía entre diferentes pacientes⁷⁸, considerándose que es más importante realizar un buen mapeo antes que obtener un número determinado de ganglios⁸¹.

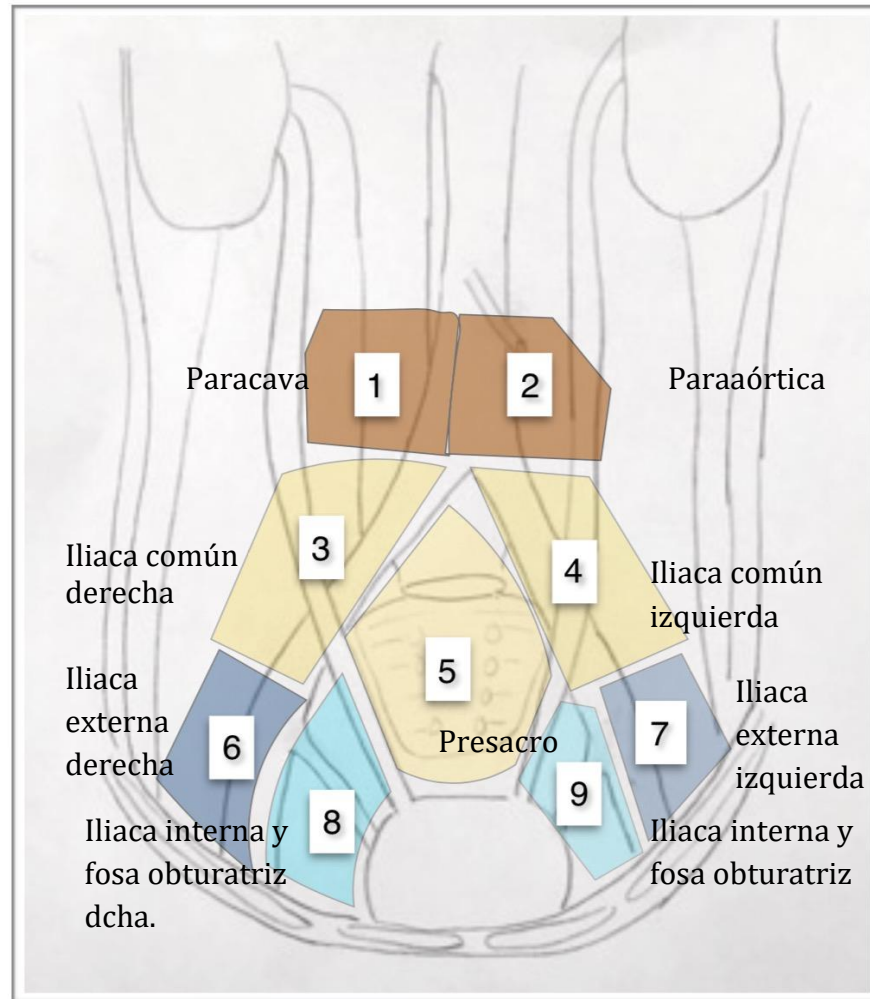


Figura 10. Esquema de la linfadenectomía ampliada (Modificado de Dorin)

1.6.2.4. Preservación de órganos pélvicos

- **VARONES:**

Diferentes técnicas han sido desarrolladas para lograr mantener una función eréctil satisfactoria así como para evitar la incontinencia urinaria.

La primera técnica descrita consiste en la preservación de las bandeletas neurovasculares. **Walsh y Donker** fueron los primeros en describir el daño de las bandeletas como causa de la disfunción eréctil⁸³.

Kessler demostró la asociación entre la preservación nerviosa y la recuperación de la función sexual así como la continencia⁸⁴. Otras técnicas descritas han consistido en mantener la próstata, la cápsula prostática o las vesículas seminales.

Los resultados funcionales de las diferentes técnicas generalmente son buenos, describiéndose mejorías en la potencia sexual de hasta 75-100% de los pacientes y en la continencia de un 30-100%.

El gran debate radica en los resultados oncológicos, dado el alto porcentaje de pacientes que presentan tumor urotelial a nivel de la uretra prostática o bien un adenocarcinoma de próstata. Es por ello que se hace hincapié en realizar una buena selección del paciente, descartándose pacientes con tumores a nivel del cuello, trigono vesical o próstata, indicándose incluso en algunos estudios, la realización de resección prostática además de biopsia de próstata previa a indicar una de estas técnicas^{85, 86}.

- **MUJERES:**

La preservación de órganos pelvianos en las mujeres se ha planteado con la misma finalidad que en los varones, el mantener la función sexual y disminuir la incontinencia urinaria a consecuencia de la CR.

Se ha realizado una revisión sistemática por **Veskima**, donde a pesar de concluir que es necesario ampliar los estudios al respecto, sobretudo en pacientes con CV de alto riesgo, sí parece oncológicamente seguro realizar diferentes técnicas para preservar órganos genitales en pacientes bien seleccionados, consistente en la preservación de la vagina, útero o de los haces neurovasculares⁸⁷.

1.6.2.5. Morbi-mortalidad

La cistectomía radical con linfadenectomía es una cirugía con altas tasas de complicaciones.

La clasificación más empleada para graduar las complicaciones postoperatorias es la Clasificación de Clavien Dindo, puntuado según la gravedad de la complicación, generalmente produciéndose en los primeros 90 días tras la cirugía (Tabla 6).

Diferentes estudios consideran que entre un 25-64% con algún tipo de complicación postoperatoria. En un estudio realizado por **Hautmann**, valorando las complicaciones postoperatorias en los primeros 90 días tras la cirugía, se obtuvo un 58% de pacientes con complicaciones, que se reduce a un 21% si solo se consideran las complicaciones grado 3-5⁸⁸.

La mortalidad postoperatoria a los 30 y 90 días se sitúa en un 2,7 y 7,2% respectivamente en un estudio realizado por **Nielsen**, siendo este ultimo valor bastante menor, de 3,9% en otro estudio, cuya posible explicación sería la presencia de más cistectomías parciales y pacientes más jóvenes que en el estudio previo^{89, 90}.

Tabla 6. Clasificación Clavien-Dindo

CLASIFICACIÓN CLAVIEN-DINDO	
I	Desviación del postoperatorio normal, que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con las drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I
III	Complicaciones que requiere una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
IV	Complicaciones que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos
V	Muerte del paciente

1.6.3. Radioterapia

La radioterapia (Rt) fue considerada el tratamiento estándar para el cáncer vesical musculo-invasivo no metastásico en algunos países hasta 1980. En una revisión realizada por **Windmark** en 2003 concluyó que no existía beneficio en la supervivencia con el empleo de la radioterapia previo a la cistectomía comparado con la cistectomía sólo, dejando el uso de la radioterapia como tratamiento paliativo dado la mejoría sintomática que se logra con dicho tratamiento⁹¹.

Dos estudios retrospectivos posteriores han demostrado el beneficio en la supervivencia de su uso precistectomía en pacientes T2b y T3, con disminución de los efectos tóxicos del tratamiento gracias a la mejoría en la tecnología, concluyendo que se debe comenzar a plantear el uso de la radioterapia junto a la quimioterapia en algunos casos, como tratamiento neoadyuvante^{92, 93}.

En cuanto a su uso postcistectomía, existen pocos estudios realizados al respecto. Ha sido un tratamiento poco utilizado dado el miedo a los efectos tóxicos que se pueden producir.

Un estudio prospectivo realizado pudo demostrar una mejoría en la supervivencia cáncer específica como tratamiento postcistectomía en tumores pT2b-pT4a⁹⁴.

1.6.4. Quimioterapia

Dado el alto riesgo de recidiva a distancia a pesar de la CR, la quimioterapia (Qt) se recomienda en el tratamiento de CV ya sea como tratamiento neoadyuvante o adyuvante, tras la CR.

Ha sido demostrado el beneficio del uso de quimioterapia neoadyuvante, con una mejoría de la muerte global a 5 años en un 5%, así como una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad^{95, 96} (SLE), en especial en el CV estadio II y III⁹⁷.

El tipo de quimioterapia empleada, solo o en tratamiento combinado, que ha demostrado beneficio en la supervivencia es el cisplatino.

A pesar de estos datos, que demuestran el beneficio en el empleo de la quimioterapia neoadyuvante, se ha observado en diferentes estudios con población diagnosticada de CV y sometida a una CR hasta el 2003 el escaso empleo de la quimioterapia de forma neoadyuvante, en parte por considerarse a los pacientes no aptos para este tratamiento, con edad avanzada o débil estado general o bien por el miedo del urólogo a retrasar la cistectomía radical⁹⁸.

Es cierto que los inconvenientes principales del uso de la quimioterapia son el retraso en la cistectomía, el sobretratamiento y la posible intolerancia del tratamiento, siendo esto más grave si tenemos en cuenta que hasta un 50% de los pacientes no van a responder a la quimioterapia. Para solucionar este problema, ha sido creado un sistema para predecir los pacientes respondedores a la quimioterapia en base a la expresión genética del tumor resecado⁹⁹.

Datos recientes indican un empleo mayor de la quimioterapia adyuvante frente a la neoadyuvante, observándose un empleo del 22% de la quimioterapia adyuvante frente al 12% de la neoadyuvancia. Dadas las tasas bajas de empleo de la quimioterapia neoadyuvante, los terapeutas a menudo ofrecen la quimioterapia adyuvante para pacientes con alto riesgo de progresión tras la CR¹⁰⁰.

Sin embargo, permanece controvertido el empleo de la quimioterapia como tratamiento adyuvante.

La principal desventaja de este tratamiento, reside en la imposibilidad de gran número de pacientes de tolerar este tratamiento tras la CR. Aproximadamente un 40% de los pacientes candidatos para tratamiento neoadyuvante no podrán recibir este tratamiento tras la CR, por complicaciones postoperatorias, por rechazo por parte del paciente o por empeoramiento de la función renal, no pudiendo ofrecer el cisplatino¹⁰⁰.

El metaanálisis realizado por la **Advanced Bladder cancer Metaanalysis collaboration** en 2005 observó una reducción relativa del 25% de riesgo de muerte en pacientes sometidos a quimioterapia adyuvante, si bien los estudios incluidos en

el metaanálisis contenían muchos errores de forma, heterogenicidad en sus pacientes y número bajo de pacientes¹⁰¹.

Un metaanálisis mas reciente realizado por **Leow** en 2013 demostró beneficio en el empleo de la Qt adyuvante, empleando en todo momento una Qt basada en el cisplatino. Éste tratamiento mejoró la SG, SCE y la supervivencia libre de progresión (SLP). Para la SCE, se obtuvo un mayor beneficio en los pacientes pN+⁵².

La National comprehensive cáncer network (**NCCN**) así como la **International consultation on Urologic diseases** (ICUD) han establecido la indicación de este tratamiento en los pacientes pT3-T4 y pN+, así como con márgenes positivos y alto grado^{100, 102}.

1.6.5. Tratamiento multimodal para la preservación vesical

Existe una opción de tratamiento diferente a la CR para aquellos pacientes que no son candidatos para esta cirugía, por su comorbilidad o bien desean preservar la vejiga. Es un tratamiento combinado, trimodal, consistente en realizar una RTUv junto con tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Es necesario hacer una buena selección del paciente previo a ofrecer este tratamiento, siendo aconsejable que se trate de un tumor de histología urotelial, estadio clínico de la enfermedad T2 o T3a, sin hidronefrosis ni CIS, y con una función renal normal para poder recibir la quimioterapia. Es fundamental realizar una resección vesical completa.

Un estudio realizado por **Giacolone** obtuvo resultados de una SCE del 66% a los 5 años, observándose una mejoría de estos resultados en los últimos años, hasta alcanzar un 84% de SCE a los 5 años. Es necesario realizar un seguimiento estricto ante la posibilidad de recidiva. El riesgo de necesitar una CR de rescate a los 5 años fue del 29%¹⁰³.

No es posible realizar un estudio comparativo entre los dos tratamientos, en gran parte debido a la diferencia entre las poblaciones, y a que en el caso del tratamiento trimodal no se tiene un estadio patológico sino clínico.

Sin embargo, sí se han realizado metaanálisis, donde no se ha demostrado una diferencia en la SG, SCE y SLE comparando los dos tipos de tratamiento¹⁰⁴.

1.7. Seguimiento

Es necesario tener un esquema de seguimiento según el riesgo de progresión de cada tumor y dependiendo del tipo de derivación realizada para obtener también un correcto seguimiento funcional. Hasta el 50% de los pacientes recurrirán, ya sea de

forma local o a distancia y esta recurrencia suele tener lugar en los dos primeros años tras la cirugía¹⁰⁵.

Los pacientes también pueden presentar una recidiva a nivel del urotelio remanente, presentando un tumor a nivel uretral o en el TUS, considerado por muchos autores como un tumor secundario. Esta última recidiva suele ocurrir con más frecuencia a partir del tercer año tras la CR^{105, 106}.

A pesar del seguimiento realizado, con pruebas de imagen y analíticas, solo un 40% de los pacientes que progresan van a ser diagnosticados estando asintomáticos.

Una vez aparecida la progresión, el pronóstico es pobre. Si bien en algunos casos ha sido posible tratar mediante cirugía la metástasis única con posterior tratamiento con quimioterapia, con buenos resultados¹⁰⁷, la mayoría de los estudios no han visto mejoría en la supervivencia a pesar de estos tratamientos realizados.

Debido al mal pronóstico una vez aparecida la progresión, se debate sobre la necesidad y beneficio de hacer un seguimiento exhaustivo en estos pacientes, dado que muchos serán diagnosticados ya con síntomas a pesar de estar realizando un seguimiento, sin poder mejorar su supervivencia¹⁰⁸.

Sin embargo, hay estudios donde se confirma un beneficio leve en la supervivencia en los pacientes diagnosticados de progresión estando asintomática, motivo por el cual se recomienda realizar seguimiento con pruebas de imagen.

El esquema sobre cada cuanto es necesario solicitarlo está todavía en debate^{109, 110}. Se debe realizar en base a los factores de riesgo del paciente a presentar progresión local o a distancia, o bien un segundo tumor urotelial. Se incluirá TC toraco-abdominal alternando con ecografía y radiografía de tórax, así como citología de orina y estudio de laboratorio. Dado que las progresiones ocurrirán sobretudo en los dos primeros años, deberán ser más intensos en este periodo.

1.7.1. Recidiva local

Se considera recidiva local a la aparición de tumor en el tejido blando de la zona de la CR o en los ganglios regionales hasta la bifurcación aórtica (se establece la recurrencia sistémica más allá de este punto).

La recidiva local se ha descrito en aproximadamente un 15% de los pacientes sometidos a CR. El tiempo hasta la aparición de la misma es corto, generalmente apareciendo en los dos primeros años tras la CR, presentando un mal pronóstico una vez se ha diagnosticado la recidiva. La supervivencia será menor de 1 año.

Mientras **Vrooman y Volkmer**^{108, 109} consideran que no es beneficioso realizar un seguimiento profundo en busca de la recidiva local asintomática, dado que no conlleva un beneficio en la supervivencia, existen otros autores donde sí ven

necesario el seguimiento para diagnosticar de forma temprana a estos pacientes y poder ofrecerles tratamiento¹¹⁰.

Existe progresión a distancia asociada a la recidiva local de hasta un 70% de los pacientes¹¹¹.

1.7.2. Progresión a distancia (metástasis)

La progresión a distancia ocurre en aproximadamente un 50% de los pacientes tratados mediante CR, y al igual que la recurrencia local, también ocurre generalmente en los dos primeros años tras la cirugía. **Huguet** describió una recurrencia del 11-21% en el caso de los tumores pT1-T2; 32-62% en los tumores pT3-T4 y de hasta el 70% en los pN+¹⁰⁶. Los lugares más frecuentes de progresión serán la ósea, hígado y pulmones.

A pesar de realizar un seguimiento con pruebas de imagen, el 50% será diagnosticado con síntomas.

Tras el diagnóstico de la progresión, hay estudios que han demostrado beneficio en la supervivencia tras realizar cirugía de la metástasis y tras tratamiento con Qt/Rt¹⁰⁹. Dado que existe una posibilidad de tratar a estos pacientes, es importante hacer un diagnóstico precoz de la progresión para iniciar el tratamiento y así aumentar la supervivencia¹⁰⁷.

1.7.3. Recidiva del Tracto urinario superior

Una de las características del cáncer urotelial es la formación de múltiples tumores en todo el tracto urinario, ya sea de forma sincrónica o metacrónica. Tras la CR la mayoría de recurrencias en los primeros 3 años ocurren a nivel local o a distancia. Sin embargo, a medida que se alarga el tiempo de supervivencia, aumenta el riesgo de recidiva del tumor urotelial a nivel del TUS. De un 2-8% de los pacientes presentarán una recidiva a nivel del tracto urinario superior^{112, 113}.

Mucho se ha estudiado acerca de los factores pronósticos de esta recidiva. El estadio patológico del tumor vesical como tal no es un factor pronóstico, si bien es cierto que cuanto mayor es el seguimiento del paciente, mayor probabilidad de tumor en el TUS. Es por este motivo que tumores en el TUS se encuentran con frecuencia en pacientes con tumores órgano confinados sin afectación ganglionar.

La afectación por un tumor superficial a nivel de la uretra prostática se ha demostrado en varios estudios como un factor pronóstico de desarrollo de recidiva a nivel del TUS¹¹⁴.

El CIS vesical se estudió inicialmente como posible factor pronóstico, solo siendo posible demostrarlo en un estudio realizado por **Solsona** en 1997 mientras que la

multifocalidad se demostró como factor pronóstico en un estudio realizado por **Picozzi**^{105, 115}.

La afectación ureteral durante la cistectomía, incluso el hecho de presentar márgenes positivos a dicho nivel no ha podido ser demostrado como un factor pronóstico de recidiva a nivel del TUS en algunos estudios¹¹², mientras que **Raj**¹¹⁶ sí ratificó que la afectación ureteral en el corte frío a la hora de realizar la CR así como los márgenes ureterales positivos eran un factor de riesgo para la recurrencia en el TUS.

El diagnóstico se realiza en gran parte por los síntomas de hematuria macroscópica, solo logrando un diagnóstico por pruebas de imagen en un 20-40%. No se ha demostrado un beneficio en la supervivencia en pacientes diagnosticados de forma asintomática¹¹².

La recurrencia en el urotelio no se considera tan letal como la recidiva del tumor a nivel local o a distancia, si bien el pronóstico empeora de forma considerable si la recidiva urotelial se produce en los dos primeros años tras la CR. Sin embargo, hay estudios con supervivencias cáncer específicas desalentadoras una vez diagnosticada la recidiva a nivel del TUS, con cifras de SCE de 62% al año y descendiendo al 33,5% en el segundo año¹¹³.

Es necesario realizar por tanto un tratamiento multimodal una vez diagnosticada la recidiva.

1.7.4. Recidiva uretral

La recidiva uretral ocurre en un 5-15% de los pacientes sometidos a una CR, con cifras algo menores en los últimos estudios. Suele tener lugar en los primeros dos años tras la cirugía.

El riesgo aumenta en aquellos pacientes que presentan afectación del estroma prostático^{117,118}, habiéndose descrito también como factores de riesgo la multifocalidad, la presencia de CIS y la afectación del cuello vesical. Se han observado menor número de recurrencias en las derivaciones ortotópicas, posiblemente por una mejor selección de los pacientes.

Se recomienda realizar sección uretral con análisis intraoperatorio de la uretra para determinar si es necesaria la uretrectomía durante la CR¹¹⁹.

Los síntomas están presentes en un 44-62% de los casos. La gran mayoría de las recidivas ocurren en los tres primeros años tras la CR¹⁰⁶.

La necesidad de realizar el lavado uretral para obtener citología de orina durante el seguimiento permanece controvertido¹²⁰.

Los pacientes diagnosticados con tumores superficiales se podrán beneficiar de un tratamiento conservador con instilaciones y al resto se le podrá someter a una uretrectomía.

La supervivencia varía entre unos estudios y otros, desde los 6 hasta los 54 meses¹¹⁹.

2. FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos constituyen aquellos datos capaces de aportar información sobre la evolución que puede presentar un paciente respecto a una determinada enfermedad. Son empleados para predecir el curso de la enfermedad, ya sea a la hora de responder a tratamientos, de recidivar y en último caso, su supervivencia.

Para que una variable sea considerada como un factor pronóstico nuevo a tener en cuenta, debe proporcionar mayor información sobre la enfermedad que los factores conocidos hasta el momento, y la metodología utilizada para identificar un nuevo factor debe ser reproducible en cualquier ámbito de investigación.

Cada vez se conocen mejor los factores pronósticos en el CV. Estos se pueden clasificar en clínicos, anatómicos, histológicos y moleculares, así como en factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el tumor, previo y tras la CR^{106, 121-123}.

2.1. Factores pronósticos relacionados con el paciente

En los pacientes diagnosticados de CV y sometidos a una CR, es importante conocer mediante la anamnesis una serie de factores que influirán, no solo en la morbilidad de la cirugía, sino en la evolución de la propia enfermedad.

Así, **la edad** es un FP fundamental, ya sea en la supervivencia como en la progresión. A mayor edad, el tumor será más agresivo generalmente. Muchos pacientes con edad avanzada diagnosticados de CV no podrán ser sometidos a la CR debido a las comorbilidades asociadas^{124, 125}.

El **sexo** se ha descrito como FP en el CV, presentando tumores más agresivos al diagnóstico en el caso de las mujeres, lo que conlleva una peor supervivencia¹²⁶.

Respecto a los **hábitos tóxicos**, el tabaco en el CV confiere mayor agresividad del tumor, con un peor pronóstico¹⁸.

Los **antecedentes médico-quirúrgicos** no relacionados con el tumor serán clave para determinar el riesgo quirúrgico y anestésico del paciente, pudiendo conllevar a una peor SG tras la CR. Dentro de los antecedentes, el grado de desnutrición del paciente en el momento de ser sometido a la CR, valorado con los niveles de **albúmina preoperatoria** y el Índice de masa corporal (**IMC**) se ha relacionado con la morbilidad y mortalidad tras la CR, por lo que serán útiles a la hora de considerarlos factores predictivos en la supervivencia^{127, 128}. También han sido

estudiados **los antecedentes de radioterapia** por otro tipo de tumor, considerado también un factor de peor pronóstico en el CV²⁵.

La **comorbilidad** asociada del paciente es importante a la hora de plantear la CR. Está directamente relacionada con la mortalidad, por lo que es un dato importante a considerar del paciente. Existen diferentes índices empleados para la medición de la misma, siendo uno de los más usados el **Índice de Charlson** (Tabla 7) y la escala de riesgo anestésico **ASA**^{129, 130} (Tabla 8).

Tabla 7. Escala de Charlson

ESCALA DE CHARLSON	
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Insuficiencia venosa periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia EPOC Enfermedades del tejido conectivo Úlcera péptica Diabetes mellitus (sin daño orgánico) Enfermedad hepática moderada (Sin hipertensión portal)
2	Hemiplejia Enfermedad renal moderada o severa Diabetes mellitus con daño orgánico Tumor no metastásico Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis SIDA
	NOTA: Para cada década mayor de 40 años se suma un punto

Tabla 8. *Escala de ASA*

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ASA	
I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención
III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.
IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
V	Enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

Por último, hay que destacar el estado general del paciente, que se podrá evaluar mediante la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (**ECOG**) (Tabla 9) o mediante otras escalas como la de **Karnofsky** (Tabla 10). El estado general también se ha visto relacionado con una menor supervivencia en el CV tras la CR.

Tabla 9. Escala ECOG

ESCALA ECOG	
ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña normalmente sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. En cama solo en las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo. Presenta síntomas que le obligan a permanecer en cama varias horas al día, pero menos del 50% del día. Satisface la mayoría de necesidades personales solo.
ECOG 3	Necesita estar encamado más de la mitad del día por los síntomas. Precisa ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
ECOG 4	Permanece encamado el 100% del día y precisa ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
ECOG 5	Fallecido

Tabla 10. Escala Karnofsky

ESCALA KARNOFSKY	
100	Normal, sin quejas. Sin indicios de enfermedad
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Requiere gran atención, precisando cuidados y atenciones especiales. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave. Tratamiento de soporte activo
20	Encamado por completo. Necesita hospitalización y tratamiento
10	Moribundo
0	Fallecido

2.2. Factores pronósticos relacionados con el tumor

2.2.1. FP previos a la cistectomía radical

Existen características del tumor vesical previo a someterse a la CR que nos van a dar información importante acerca de la agresividad del tumor y por consiguiente, de su comportamiento una vez extirpada la vejiga. Estas características son el **tamaño tumoral**, el **número de tumores**, la **focalidad**^{105, 115}, valorada en el momento de realizar la resección vesical, y la presencia de **hidronefrosis**, que será diagnosticada en las pruebas de imagen realizadas como estudio de extensión.

Aquellos tumores mayores de 3 cm así como los tumores multifocales se han considerado factores de peor pronóstico en el CV^{131, 132}.

La presencia de hidronefrosis a su vez previa se ha asociado a una menor supervivencia en el CV^{133, 134}.

Los antecedentes de resecciones de **tumores vesicales previos** y de **instilaciones vesicales** se consideran nuevos FP, dado que se ha observado que estos tumores pueden tener una mayor agresividad que los tumores diagnosticados como infiltrantes desde el inicio. Esto parece deberse a un posible retraso sufrido hasta llegar al momento de someterse a la CR^{51, 135}.

El **estadio T clínico y el grado**, obtenido mediante la RTUv, así como el **estadio N clínico**, se han considerado factores pronósticos de la enfermedad, útiles a la hora de establecer la respuesta que van a tener a la CR o a la preservación vesical y para decidir la necesidad de tratamiento neoadyuvante^{103, 136, 137}.

2.2.2. FP tras la cistectomía radical

La información del tumor obtenida tras realizar la cistectomía radical es fundamental para conocer el devenir de la enfermedad en el paciente.

El **tiempo** transcurrido desde el diagnóstico, considerado el momento de la RTUv, y la CR ha sido considerado como un factor de mal pronóstico si el tiempo supera 120 días^{138, 139}.

Los **márgenes positivos** se han asociado a una menor SCE y SLP^{140, 141}, mientras que el tipo de **derivación urinaria** ha sido estudiada como posible factor de morbilidad y mortalidad, algunos estudios reflejando una mayor morbilidad en el caso de las derivaciones continente, sin lograr demostrar diferencias en la supervivencia^{77, 142}.

Determinadas **histologías**^{143, 144} junto con el grado histológico definen la agresividad del tumor, añadiendo a estos datos la asociación del **CIS**^{145, 146} al tumor urotelial así como la invasión linfovascular (**ILV**), también considerados factores de peor pronóstico^{147, 148}.

La presencia de un **carcinoma de próstata** incidental en la CR se presenta en un porcentaje variable según diferentes estudios (20-48%), considerándose en algunos casos un factor pronóstico para la supervivencia del CV^{149, 150}.

El **estadio T patológico y ganglionar** (Estadio TNM) son los factores predictivos más importantes en el CV y van a determinar tanto el pronóstico del tumor como el tipo de tratamiento a realizar tras la CR^{121, 123, 151}.

La **afectación del TUS** puede ocurrir previo a la cistectomía radical, presentarse como un tumor sincrónico o ya aparecer como un tumor secundario o metacrónico. El hecho de presentar un tumor metacrónico en el TUS se considera un factor de peor supervivencia, en ocasiones no siendo posible precisar si la muerte se debe por el tumor vesical de origen o por la aparición del tumor en el TUS^{105, 114}.

La **afectación uretral** en el momento de la cistectomía no se ha considerado un FP en la evolución del CV. Sin embargo, la recidiva a dicho nivel sí conlleva una peor supervivencia^{119, 152}.

El empleo de la **radioterapia** como tratamiento neoadyuvante ha demostrado ser un factor pronóstico en la supervivencia del CV tras la CR, disminuyendo la mortalidad⁹². Sin embargo, el empleo de la radioterapia como tratamiento adyuvante no se ha logrado demostrar como factor pronóstico.

El uso de **quimioterapia** como tratamiento neoadyuvante en los TMI ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia de los pacientes, describiéndose un aumento de la supervivencia de entre el 5 y el 8% a los 3 años^{96, 153}. En contraposición, los nomogramas realizados por Shariat para la SG, SCE y SLP consideraron el empleo de la quimioterapia neoadyuvante como un factor de mal pronóstico¹⁵⁴.

Respecto a la quimioterapia adyuvante, un estudio realizado por Monzó Gradinier, relacionó la quimioterapia adyuvante con una peor supervivencia en el estudio univariante, dado que los pacientes con peor pronóstico fueron los candidatos a recibir este tratamiento^{106, 123}. También se empleó esta variable como factor de mal pronóstico en los nomogramas para estudiar la supervivencia y progresión tras la CR^{154, 155}.

2.3. Marcadores moleculares

A pesar de los avances en la cirugía y la quimioterapia en el cáncer vesical, esta enfermedad continúa presentando unas altas tasas de mortalidad. Es una enfermedad con mecanismos oncogénicos complejos, lo que hace difícil lograr un tratamiento curativo.

Los factores pronósticos empleados hasta el momento, como el estadio tumoral o el grado no son capaces de determinar la agresividad individual del tumor y por este

motivo se cree necesario el desarrollo de nuevos tratamientos sistémicos para esta enfermedad.

Está creciendo la línea de investigación de los marcadores moleculares, con la intención de poder emplearlos para realizar un seguimiento y un tratamiento más individualizado. Para que éstos resulten beneficiosos en la clínica, es necesario que aporten información única y mejoren la capacidad predictiva de los factores ya existentes.

Avances en la comprensión de la biología molecular de este tumor, su heterogeneidad que conlleva a un comportamiento clínico variado y el desarrollo de terapias dirigidas pueden lograr una mejoría importante en el pronóstico de la enfermedad.

A pesar de los avances en la genética en el CV, todavía es preciso ampliar el estudio. Gran parte del estudio marca dos caminos diferentes en el desarrollo del CV, siendo uno de ellos para el carcinoma de bajo grado y el otro camino para los tumores de alto grado y CIS^{156, 157}.

Shariat ha trabajado durante años con las alteraciones en las expresiones en el cáncer vesical de los reguladores del ciclo celular de p53, pRB, p27 y p21 y su significado pronóstico en el CV, demostrando la capacidad predictiva de la combinación de múltiples marcadores moleculares en el CV, siendo mayor que el uso individual de un solo marcador¹⁵⁸.

El marcador molecular Ki-67 también se ha estudiado como factor pronóstico, demostrando su capacidad para añadir poder predictivo a otras variables¹⁵⁹.

Además de estos mencionados, en la clasificación de la TNM de 2017 se añade como factor pronóstico la alteración p63 y la mutación en los genes reparadores ERCC1, BRCA1 y MMR⁵⁴.

Hasta el momento no se ha podido demostrar la aplicabilidad en la clínica de estos marcadores, si bien está aportando información importante en grandes estudios^{157, 158, 160}. La Sociedad internacional de Patología Urológica considera que no existe en el momento actual ningún marcador molecular que se pueda recomendar para uso clínico de rutina si bien existen diversos marcadores que pueden tener un futuro prometedor como factor pronóstico en el CV¹⁵⁶ (Tabla 11).

Tabla 11. Marcadores moleculares pronósticos emergentes en el CV

MARCADORES PRONÓSTICOS EMERGENTES EN EL CÁNCER VESICAL				
BIOMARKER	FUNCION NORMAL	FUNCION ANORMAL	CAPACIDAD PREDICTIVA	
			TNMI	TMI
<u>Ciclo Celular</u>				
p53	Supresor tumoral	Inactivación	Sí (multimaracador)/No	Sí/No
p21	Inhibidor CDK*	Disminuye/perdida expresión	Sí (multimaracador)/No	Sí
p27	Inhibidor CDK	Disminuye/perdida expresión	Sí (multimaracador)/No	Sí/No
p16	Inhibidor CDK	Expresión alterada	No	Sí/No
pRB	Supresor tumoral	Delección/mutación	Sí (multimaracador)/No	Sí/No
Ki-67	Proliferación celular	Aumenta expresión	Sí (multimaracador)/No	Sí
<u>Ciclínas</u>				
D1,D3,E1	Fosforila Rb(proteína retinoblastoma)	Aumenta expresión	Sí/No	No
<u>Apoptosis</u>				
Survivina	Inhibidor apoptosis	Aumenta expresión	Sí/No	Sí
<u>Angiogénesis</u>				
MVD	Marcador de angiogénesis	Aumenta densidad	Sí/No	Sí/No
*VEGF,HIF1A	Promueve angiogenesis	Aumenta expresión	Sí/No	Sí/No
<u>Proteínas señalización</u>				
FGFR3 *	Receptor tirosin-kinasa	Mutación	Sí	No
<u>Receptores hormonales</u>				
HER2*	Receptor tirosin-kinasa	Amplificación	No	Sí/No
AR(receptor andrógenos)	Receptor nuclear	Perdida de expresión	No	No
ER(receptor estrógeno)	Receptor nuclear	Disminución expresión	No	No
<u>Adhesión celular</u>				
E-Cadherina	Adhesión celular	Pérdida	Sí	Sí/no

*CDK: Kinasa Ciclin-dependiente *FGFR:Receptor factor crecimiento fibroblastico *HER2: Receptor factor crecimiento epidérmico *HIF1A:Factr inducible por hipoxia*VEGF:Factor crecimiento endotelial vascular

3. MODELOS PREDICTIVOS

El pronóstico del CV sometido a una CR continúa siendo desesperanzador, con unas tasas de recidiva a 5 años del 58-62% y una supervivencia global a los 5 años de 60-75 % en los pT2, 36-58,5% en los pT3 y de 4-35% en los pT4 o pN+. La aparición de metástasis se suele dar a los 2 años desde la cirugía¹⁵⁴.

Con estos resultados, es evidente que es preciso mejorar las herramientas pronósticas que tenemos, con el fin de poder plantear el tratamiento adecuado para cada paciente, así como individualizar el seguimiento en base al riesgo que éste

presente. Dada la posibilidad de realizar un tratamiento adyuvante, resulta importante poder identificar los pacientes de alto riesgo que se van a beneficiar de este tratamiento.

Actualmente la clasificación por estadios de la AJCC es el *gold standard* para predecir la recurrencia y supervivencia en el CV sometido a una CR. Se basa en las características patológicas del tumor, el estadio ganglionar patológico y el estadio T patológico, las cuales son las variables más relevantes a la hora de valorar el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, pN y pT no son las únicas variables que influyen en la progresión tumoral y la supervivencia del paciente.

Con el fin de obtener predicciones más objetivas se han desarrollado herramientas predictivas basándose en modelos estadísticos, los nomogramas. Se ha introducido el uso de nomogramas en la práctica clínica con el fin de predecir el riesgo individual de cada paciente.

Su beneficio reside en la posibilidad de considerar varias variables pronósticas juntas y determinar el riesgo individual de cada paciente en un momento determinado.

Harrel¹⁶¹ fue el primero en describir este modelo predictivo multivariante, que posteriormente **Kattan** ha desarrollado y aplicado en Urología, a nivel del cáncer prostático, el renal y el sarcoma¹⁶².

3.1. Modelos predictivos para recurrencia y progresión en TNMI

Dependiendo de las características del paciente, la probabilidad de recurrencia tras la RTUv al año varía entre un 15-70% y la probabilidad de progresión a 5 años varía entre un 5-40%.

Hasta el momento los pacientes han sido clasificados en grupos de riesgo de recidiva y progresión: bajo, intermedio y alto riesgo. Estos grupos se han desarrollado basándose en las diferentes variables predictivas de los tumores.

El conocer la evolución del TNMI no sólo nos ayuda a la hora de decidir realizar un seguimiento más estrecho, sino que hay tumores que se podrían ahorrar pruebas y seguimientos innecesarios.

The British Medical Research Council demostró que la multifocalidad y la recidiva a los tres meses eran los predictores más importantes de recurrencia¹⁶³.

En un estudio realizado por **Millán-Rodríguez** con el objetivo de identificar variables significativas para la recidiva, progresión y muerte, centrándose sobre todo en estas dos últimas, incluyeron la multifocalidad, el grado, el tamaño tumoral, el tratamiento previo con BCG y la presencia de CIS. El grado resultó ser el factor pronóstico más importante para progresión y mortalidad, mientras que el estadio T clínico no resultó ser una variable pronóstica¹⁶⁴.

A su vez, las guías de la **Asociación Europea de Urología** también han creado grupos de riesgo en base a las características tumorales, incluyendo el estadio T, el grado, el tamaño tumoral, CIS, así como la focalidad y la recurrencia.

Se han propuesto nomogramas con la intención de mejorar la predicción de la evolución de los tumores (Tabla 12).

El primer nomograma creado fue realizado en 2005 por **Shariat**, un estudio multiinstitucional donde reunieron información de 2681 pacientes Ta.T1 y Tis con la finalidad de averiguar el riesgo de recidiva y progresión¹⁶⁵.

Las variables utilizadas para la recurrencia fueron el género, la edad, la citología de orina y el biomarcador de orina NMP22. Se emplearon las mismas variables para estudiar la progresión. Su valor de predicción alcanzaba el 84%, si bien existía una variabilidad importante cuando se aplicaba el nomograma en diferentes centros.

Sylvester ha desarrollado un sistema de puntuación para valorar el riesgo en tumores Ta y T1. Permite calcular las probabilidades de recurrencia y progresión en un periodo de tiempo de 5 años, incluyendo las variables de tamaño tumoral, número de tumores, grado, CIS, estadio T y tasa de recurrencia⁷⁰.

La capacidad de predicción de la recurrencia fue del 66% mientras que de la progresión fue del 74%. Un inconveniente de este sistema es que se desarrolló previo al tratamiento con BCG y a las Re-RTUv, ambos tratamientos encargados de retrasar la recurrencia y progresión de los tumores.

3.2. Modelos predictivos preoperatorios previos a CR

La predicción del estadio patológico utilizando las variables clínicas de la RTUv ha sido considerada imprecisa. Los motivos de esta discrepancia entre ambos estadios se pueden deber a una resección incompleta, a una progresión de la enfermedad en algunos casos por el tiempo elevado transcurrido entre la RTUv y la CR o por la baja sensibilidad de las herramientas de estadio preoperatorias de las que se disponen. Con la intención de mejorar el infraestadiaje que se produce se han creado diferentes nomogramas.

En Junio del 2006 **Shariat** demostró en un estudio retrospectivo, las diferencias que existían entre los estadios clínicos y patológicos de una serie de 778 pacientes sometidos a una CR y linfadenectomía bilateral. Se observó que se producía un infraestadiaje en el estadio clínico respecto al patológico de un 42% y un supraestadiaje del 22 %. Un 48% de los estadio clínicos T1 pasaron a estadios $\geq T2$ y el 36% de los tumores órgano-confinados en el estadio clínico pasaron a un estadio $\geq T3$ ¹⁴⁶.

Karakiewicz crea dos nomogramas precistectomía con el objetivo de determinar qué pacientes van a presentar un estadio $\geq T3$ o PN+.

Las variables utilizadas fueron la edad, el estadio T clínico, el grado clínico y el CIS concomitante en el tejido de la RTUv.

Su capacidad de predicción fue del 75% con todas las variables, que supone una ganancia en la predicción del 4% frente al 71% de lo que aporta solo el estadio clínico. En el nomograma para la predicción de la pN, las únicas variables que resultaron significativas fueron el estadio T clínico y el grado histológico. Este nomograma aportó un aumento en la predicción del 2,1-2,3 %, pasando del 61% solo con el estadio T clínico al 63,1% con el nomograma.

Por lo tanto, se comprueba que tan solo obtienen un aumento modesto en la predicción¹⁶⁶.

Green desarrolla otro nomograma preoperatorio en 2012, con el objetivo de valorar qué tumores con estadio órgano-confinado previo a la CR van a resultar en no-órgano-confinados ($\geq pT3$). Las variables empleadas para el nomograma fueron el estadio T clínico y la presencia de ILV en el material de RTUv así como una alteración en las pruebas de imagen previas a la CR.

Se comprobó que las alteraciones en las pruebas de imagen, como la hidronefrosis era un factor predictor independiente potente. A su vez, se concluyó lo mismo de la presencia de la ILV en el tumor. Se logra una predicción del 82%. Esto va a permitir el poder decidir que paciente se va a beneficiar de un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia¹³⁷.

Stojadinovic ha realizado una validación externa de estos dos nomogramas en 2014, concluyendo que aquella con más capacidad para la predicción en una población diferente es el nomograma de Green, pudiendo valorar su aplicación en la práctica clínica diaria¹⁶⁷.

3.3. Modelos predictivos postoperatorios tras CR

Varios nomogramas postoperatorios han sido desarrollados con la finalidad de poder predecir de una manera más exacta la evolución del tumor y de esa manera valorar el tratamiento y el seguimiento más conveniente tras la cirugía.

3.3.1. Modelos predictivos de recurrencia y supervivencia

La **Bladder Cancer Research Consortium (BCRC)** desarrolla en 2006 tres nomogramas para predecir la recurrencia, la Mortalidad global (MG) y la Mortalidad cáncer específica (MCE) en 731 pacientes sometidos a CR y linfadenectomía bilateral por un CV^{154, 155}.

En ellos solo incluye los tumores con histología urotelial y las variables pronósticas incluidas fueron la edad del paciente, el estadio ganglionar y el estadio T patológico

según la clasificación de 2000, el CIS asociado y la ILV. También incluye la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante así como la radioterapia adyuvante.

El evento a analizar en uno de ellos era la recidiva del CV, ya fuera recidiva local o a distancia a los 24,60 y 96 meses. La precisión que alcanzó este nomograma fue de 78%, frente al obtenido con los estadios de la AJCC que eran del 74%.

El momento donde más recidivas se producen corresponde a los primeros 24 meses tras la cirugía. Otro resultado a destacar en el desarrollo de este nomograma es el efecto inverso de la quimioterapia y la radioterapia, siendo peor el pronóstico en los pacientes que habían recibido este tratamiento, probablemente debido a que los pacientes seleccionados para recibir este tratamiento tenían un tumor de alto riesgo de recidiva.

En los otros nomogramas el evento a analizar fue respectivamente la MG y la MCE. La precisión obtenida en la MG fue de 73% y para la MCE del 79%.

La limitación a destacar de este nomograma es que solo es aplicable a tumores uroteliales o con diferenciación escamosa o adenocarcinoma, pero no para carcinomas escamosos puros o adenocarcinomas puros^{154, 155}.

La **International Bladder Cancer Nomogram Consortium** (IBCNC) publicó en el año 2006 un nomograma para predecir la recurrencia postoperatoria a los 5 años. Este estudio se realizó sobre más de 9000 pacientes de 12 centros diferentes. No se incluyeron pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y tampoco aquellos pacientes tratados previo a la CR con radioterapia. Las variables incluidas en este nomograma fueron el sexo, la edad, el estadio T patológico y estadio ganglionar según la clasificación de 1997, el grado y la fecha desde el diagnóstico hasta la CR.

Una característica que posee este nomograma es que es más aplicable a toda la población, dado que no solo se incluía la histología de carcinoma urotelial, sino también otras histologías.

La precisión que alcanzó fue del 75%, con variaciones dependiendo de la histología. Según la histología, para el urotelial, adenocarcinoma o escamoso, la precisión fue del 74, 79 y 65 % respectivamente¹⁶⁸.

Xylinas desarrolló un nomograma en 2012 cuyo objetivo era valorar la recurrencia y mortalidad solo de aquellos pacientes con estadio pT1-pT3, (excluyendo de esta forma los no infiltrantes y los pT4, así como aquellos con afectación ganglionar), sin que hubieran recibido ningún tratamiento previo o posterior a la CR.

Incluyó para el estudio 2145 pacientes entre el periodo entre 1981-2008. Las variables incluidas en el modelo fueron el estadio T patológico, la ILV y los márgenes positivos.

Se alcanzó una capacidad predictiva entre el 66 y el 69%, tanto para la recurrencia como para la SCE¹⁶⁹.

Se han realizado diferentes validaciones externas de estos nomogramas.

Zaak realizó una validación externa en 2009 de los nomogramas de la BCRC y de Bochner (IBCNC), concluyendo que ambos superaban la capacidad predictiva de los estadios de la AJCC. El nomograma de la BCRC pareció ser algo superior respecto a la IBCNC en la predicción de la recurrencia a los 5 años.

Como carencia destacada en este estudio respecto al nomograma de la BCRC está el haber incluido los pacientes sometidos a diferentes tratamientos de quimioterapia o radioterapia, dado que estos tratamientos pueden modificar los resultados de los nomogramas. Dado que en Europa el uso de la quimioterapia neoadyuvante no se está dando en todos los centros, hace difícil la aplicación de este nomograma¹⁷⁰.

Nuhn et al. realizaron otra validación externa en 2011 del nomograma diseñado por la BCRC, comprobando la mejoría en la predicción tanto de la recurrencia como de la supervivencia respecto a los estadios de la AJCC. Se confirma la posibilidad de utilizar un nomograma en la población europea a pesar de haberse desarrollado con una cohorte no europea¹⁷¹.

Brooks et al. hacen una validación de nuevo en 2016 del nomograma realizado por la BCRC con conclusiones similares a las validaciones hechas previamente¹⁷².

Tabla 12. Modelos predictivos pre y post cistectomía radical.

MODELO	HOSPITAL	MUESTRA	AÑOS	OBJETIVO	VARIABLES	EXACTITUD
PRECISTECTOMÍA						
Karakiewicz et al.	4 centros USA/Canadá	731	1984-2003	Estadio T y N en CR	Edad T clínico Grado clínico CIS	75% para estadio T; 63% para estadio N
Green	Weill Cornell	201	??	pT3-4/pN+ en CR	Estadio T ILV Hallazgos radiológico cT3- T4/hidronefrosis.	83% para estadio T 82% para pN
POSTCISTECTOMÍA						
Bochner(IBCNC)	12 centros	9064	??	SLP a 5 años tras CR	Edad Género Estadio T patológico pN Histología Tiempo desde diagnóstico a lqx	75%
Shariat	3 centros USA/Canadá	731	1984-2003	SG y SCE a los 2,5 y 8 años	Edad Estadio T patológico pN ILV RadioTadyuvante Qt adyuvante Qt neoadyuvante	SG 73% SCE 79%
Karakiewicz et al.	3 centros USA/Canadá	731	1984-2003	SLP a los 2,5 y 8 años	Edad Estadio T patológico pN grado ILV CIS Rt adyuvante Qt adyuvante Qt neoadyuvante	78%
Xylinas	Multicéntrico USA/Europa	2145	1981-2008	SLP y SCE a los 2,5 y 7 años tras CR	Estadio T ILV Márgenes positivos	SLP a 2, 5 y 7 años: 67,65 y 64%. SCE a 2,5 y 7 años: 69%,66% y 66%

3.3.2. Modelos predictivos incluyendo marcadores biológicos

Las herramientas predictivas disponibles hasta el momento para el cáncer de vejiga continúan presentando en algunas ocasiones una baja capacidad predictiva. En gran parte se debe a la variabilidad del comportamiento biológico de un tumor, que a pesar de tener unas características clínicas o patológicas similares entre diferentes tumores, actúan de diferentes formas.

Con el desarrollo de marcadores biológicos se persigue mejorar la predicción pronóstica. Conociendo la expresión proteica del tumor se espera lograr identificar aquellos tumores vesicales más agresivos. Escasos estudios han sido capaces de demostrar un aumento en la capacidad predictiva de los factores ya conocidos cuando se ha añadido un marcador biológico.

Shariat incluye en el nomograma de 2005 el marcador biológico NMP22. Con la utilización del mismo, se comprueba un aumento de la capacidad predictiva de los nomogramas tanto para la recurrencia como para la progresión¹⁶⁵.

Más tarde incluyó en los nomogramas 5 marcadores biológicos. Estos son p53, pRB, p21, p27 y la ciclina E1, fundamentales en la estabilidad del urotelio y hasta un 82% de los CV presentan al menos uno de estos marcadores alterado. Los pacientes que presentaban 3 o más marcadores alterados tenían de 4 a 10 veces más riesgo de recurrencia y mortalidad tras la CR.

Se confía que en un futuro, el empleo de la información clínica y patológica del tumor junto con la implementación de los marcadores biológicos ayude a discernir qué pacientes tendrán más riesgo de recidiva y se van a beneficiar de un tratamiento adyuvante¹⁷³.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El carcinoma vesical es la neoplasia maligna más frecuente del tracto urinario y la undécima neoplasia más frecuente a nivel mundial. El 70% de estas neoplasias son superficiales en el momento del diagnóstico y el 30% son músculo infiltrantes.

Los tumores músculo infiltrantes, así como los tumores superficiales que no se controlan con tratamientos conservadores, son tratados mediante la cistectomía radical y linfadenectomía extendida, tratamiento considerado el estándar para este tipo de tumores para el control de la enfermedad.

A pesar de la exigencia de este tratamiento, de la alta comorbilidad, la enfermedad progresa con frecuencia y causa la muerte en el 50% de los pacientes cistectomizados a los 5 años. Estos datos hacen pertinente seguir estudiando el cáncer vesical, su caracterización, pronóstico y definir eventuales categorías tributarias de tratamientos ajustados.

2. OBJETIVOS

- Identificar factores pronósticos en el carcinoma vesical infiltrante.
- Crear un modelo predictivo de supervivencia global, supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de progresión para pacientes diagnosticados de CV sometidos a CR.
- Evaluar la capacidad predictiva de los modelos desarrollados.
- Realizar una validación externa de uno de los nomogramas más importantes en la actualidad para el cáncer vesical y de esa manera valorar el grado de concordancia y aplicabilidad que presenta en nuestra población.

MATERIAL Y MÉTODOS

III-MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de cohortes clínico retrospectivo sobre una población de 270 pacientes sometidos a una cistectomía radical y linfadenectomía ilioobturatoria bilateral tras el diagnóstico de carcinoma vesical músculo infiltrante o no infiltrante pero no respondedores al tratamiento conservador, ya sea con histología urotelial como no urotelial.

Los pacientes seleccionados fueron operados entre Mayo de 1990 y Diciembre de 2015 en el Servicio de Urología del Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares. El seguimiento de los pacientes se extiende hasta Diciembre 2016, fecha en la que se cierra el estudio.

Se excluyen de la muestra inicial para el estudio de supervivencia global los siguientes pacientes:

- 16 pacientes que fueron metastásicos al diagnóstico
- 3 pacientes con falta de datos patológicos.
- 1 paciente con pérdida de seguimiento.
- 10 pacientes por presentar enfermedad irresecable en el momento de la CR.

Para el estudio de la supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de progresión se excluyen además de los 30 pacientes eliminados previamente, otros 10 pacientes con mortalidad perioperatoria (éxitus en los primeros 30 días tras la cirugía).

2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

2.1. Tiempo de seguimiento

Se analiza el tiempo de seguimiento en meses de la totalidad de los pacientes desde la cirugía hasta la fecha de éxitus o la fecha de finalización de recogida de datos en el caso de estar vivo.

2.2. Variables relacionadas con el paciente

2.2.1. Aspectos demográficos

- **Sexo:** Hombre y mujer
- **Edad:** Años del paciente en el momento que se somete a la cistectomía radical.

2.2.2. Hábitos tóxicos

- **Tabaco:** Ya sea fumador activo en el momento del diagnóstico de CV o exfumador. No se tiene en cuenta la cantidad diaria de tabaco consumida, ni el tiempo desde que abandonó el hábito tabáquico.

2.2.3. Antecedentes médico-quirúrgicos

- **Índice de masa corporal:** Calculado mediante el peso/altura² (kg/m²). Se clasificaron en valores por debajo de 25, valores de 25-30, considerados como sobrepeso, y por encima de 30 como obesidad.
- **Albúmina preoperatoria:** Se clasifica en valores menores de 3,5 gr/dl y mayor o igual a 3,5 gr/dl, considerando a los menores de 3,5 como déficit nutricional.
- **Antecedentes de tratamiento con radioterapia por otro tumor:** Pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia abdominal por algún tipo de tumor no vesical previo.
- **Escala de Charlson:** Índice de comorbilidad asociada, ajustada a la edad, calculándose según la presencia de diferentes patologías del paciente junto con la edad. Se crearon 3 grupos: Menor de 2, entre 3 y 5 y mayor de 5, siendo mayor cuanto más comorbilidad presentaba el paciente.
- **ASA:** Sistema de clasificación de la Asociación americana de anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists) para estimar el riesgo que plantea la cirugía en el paciente. La escala tiene unos valores de 0-5.

2.2.4. Estado general

- **Escala ECOG:** Escala empleada para medir la calidad de vida del paciente previa a la cirugía. Se puntúa de 0 a 5. Se han agrupado a los pacientes en ECOG 0 y en ECOG ≥ 1 .
- **Escala Karnofsky:** Escala empleada para medir la capacidad de los pacientes oncológicos de realizar tareas rutinarias. Los valores de la escala oscilan entre el 0 y el 100. Nuestros pacientes se agruparon en aquellos con valores de 50-70, de 80-90 y aquellos con Karnofsky de 100.

2.3. Variables relacionadas con el tumor

2.3.1. Antecedentes de carcinoma vesical

- **RTU vesical previa:** Pacientes con antecedentes de resecciones vesicales previas a la RTU vesical diagnóstica de tumor infiltrante.

- **Instilaciones vesicales previas:** Instilaciones con BCG, MMC, BCG+MMC u otro tipo de quimioterapia endovesical, en algún momento previo a la CR.

2.3.2. Características del tumor previo a la CR

- **Tamaño tumoral:** Diámetro mayor del tumor medido en cm. Se agruparán en menor o mayor e igual de 3cm.
- **Número de tumores:** Tumor único o múltiple en la vejiga.
- **Hidronefrosis:** Si existe dilatación ureteral o pielocalicial, tanto unilateral o bilateral al diagnóstico.
- **Citología de orina:** Resultados de la citología de orina solicitada antes de la CR. Esta puede ser negativa, sospechosa o positiva.
- **Estadio T Clínico:** Estadio clínico obtenido tras la resección vesical
- **Estadio ganglionar clínico:** Estadio ganglionar previo a la CR, valorado mediante las pruebas de imagen.
- **Grado de la RTU vesical:** Grado del tumor en el material obtenido mediante RTUv.

2.3.3. Datos asociados al tumor tras la CR

- **Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la CR:** Consideramos el diagnóstico en la fecha de la RTU vesical.
- **Derivación Urinaria:** Las derivaciones urinarias se han dividido en 4 grupos. Dos grandes grupos, uno con derivación continente, en su mayoría derivaciones según la técnica descrita por Studer y el segundo con derivaciones no continentes, tipo Bricker (uréteroileostomías). Un tercer grupo también incontinente, con ureterostomías cutáneas y un cuarto donde no se realiza derivación por quedarse anéfrico tras la cirugía.
- **Histología:** Histología del tumor según la clasificación de la OMS de 2004
- **Estadio T patológico:** Estadificación del tumor según la clasificación TNM de la AJCC de 2009. Se reestadificaron los tumores clasificados previamente al 2009.
- **Estadio N patológico:** Estadificación del tumor según la clasificación de la TNM de la AJCC de 2009. Se reestadificaron aquellos tumores clasificados antes del 2009.
- **Estadio M:** Estadificación del tumor según la clasificación de la TNM de la AJCC de 2009. Se reestadificaron aquellos tumores clasificados antes del 2009.
- **Grado:** Grado según la clasificación de la OMS de 1973.
- **CIS asociado:** Asociación de CIS al tumor urotelial en la pieza de cistectomía.
- **Invasión linfovascular:** Presencia de invasión linfovascular en la anatomía patológica de la pieza.
- **Márgenes positivos:** Presencia de tumor en los márgenes de la cistectomía, excluyendo del estudio a los tumores que habían sido irresecables.
- **Carcinoma de próstata asociado:** Diagnóstico incidental de un adenocarcinoma de próstata en la pieza de cistoprostatectomía radical.

- **Escala AJCC:** Estadificación en grupos pronósticos según la 7ª edición de la clasificación de la AJCC, basada en el estadio patológico TNM del tumor.
- **Clasificación de Clavien-Dindo:** Empleado para clasificar las complicaciones postoperatorias. Los valores van del 0-5.

2.3.4. Afectación tumoral del Tracto urinario superior

- **Antecedentes de tumor del TUS:** Antecedentes de un tumor urotelial en el tracto urinario superior, habiéndose tratado mediante nefroureterectomía o con tratamientos quirúrgicos conservadores.
- **Tumor del TUS sincrónico:** Diagnóstico mediante prueba de imagen de afectación tumoral del TUS, ya sea ureteral o en riñón. Algunos serán sometidos a nefroureterectomía a la vez que la CR, mientras que en otros será suficiente con realizar una ureterectomía segmentaria.
- **Afectación ureteral en la cistectomía:** Tumor urotelial a nivel del uréter en la pieza de cistectomía, sin necesidad de haber sido visto en pruebas de imagen previas a la CR.
- **Tumor del TUS metacrónico:** Aparición de nuevo tumor en el tracto urinario superior tras la cistectomía.

2.3.5. Afectación tumoral de la uretra

- **Ureterectomía:** Paciente sometido a la exéresis de la uretra, ya sea durante la cistectomía radical, por afectación de la misma o por factores de riesgo, o bien a posteriori, por afectación de la misma en la pieza o por recidiva.
- **Afectación uretral en la cistectomía:** Identificación de tumor a nivel uretral en la pieza de cistectomía
- **Recidiva uretral:** Crecimiento de tumor urotelial en la uretra tras la CR.

2.3.6. Tratamiento adyuvante

- **Radioterapia neoadyuvante:** Tratamiento con radioterapia antes de ser sometido a la CR.
- **Quimioterapia neoadyuvante:** Tratamiento con quimioterapia antes de ser sometido a la CR, en base a los resultados obtenidos tras la RTU vesical.
- **Radioterapia adyuvante:** Tratamiento con radioterapia tras la CR, pudiendo ser complementario al tratamiento con quimioterapia adyuvante.
- **Quimioterapia adyuvante:** Tratamiento con quimioterapia tras la realización de la CR en base a los resultados anatomopatológicos tras la cirugía. No hay evidencia de recidiva en el momento del tratamiento.

2.4. Resultados clínicos observados

- **Estenosis urétero-ileal:** Estenosis a nivel de la anastomosis del uréter con el asa intestinal, que requiere algún tipo de tratamiento, ya sea endoscópico o mediante cirugía abierta.
- **Incontinencia urinaria:** Se clasifica en 2 niveles la incontinencia observada tras la CR en las derivaciones continentes. Ésta puede ser leve, cuando requiere la utilización de 1-2 compresas/día, o moderada-severa si precisan de más de 2 compresas o bien pañales o colector urinario.
- **Muerte Global:** Pacientes fallecidos durante el estudio, ya sea por la misma enfermedad o por otra causa. No ha sido especificado el motivo de fallecimiento en el caso de ser diferente al tumor vesical.
- **Muerte Cáncer específica:** Fallecimiento a causa de la enfermedad vesical.
- **Progresión:** Se distinguen dos tipos de progresión en el estudio, la progresión local y a distancia. También se incluyen en otro grupo aquellos pacientes que han presentado ambos. La aparición de la primera recidiva se ha considerado como la fecha del evento.
 - Progresión local:** Recidiva a nivel del tejido blando que corresponde al lecho quirúrgico de la cistectomía o bien recidiva ganglionar en la región de linfadenectomía. Una vez que la recidiva ganglionar supera la bifurcación aórtica se considera recidiva a distancia.
 - Progresión a distancia (metástasis):** Recurrencia fuera de la pelvis o afectación ganglionar más allá de la bifurcación aórtica. No se anota el lugar donde tienen lugar las recidivas.
- **Tumor secundario:** Recidiva de tumor urotelial a nivel del tracto urinario remanente, ya sea en el tracto urinario superior, en la uretra o en ambos.

3. MÉTODO DE OBTENCIÓN DE DATOS

La información de los pacientes se obtuvo a través de las historias clínicas archivadas en el hospital. Se revisaron los protocolos quirúrgicos, así como los informes de anatomía patológica de las piezas de cistectomía.

Para conocer el seguimiento del paciente, se obtuvo la información de las visitas realizadas por los pacientes a las consultas externas de urología y otras especialidades.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recogieron los datos de todas las variables y se exportaron a los programas estadísticos de SPSS versión 22 y Stata versión 12 para realizar el análisis de las mismas. Se realizó un estudio estadístico de las hojas de datos, tanto descriptivo como analítico.

4.1. Análisis descriptivo

Se realiza un análisis descriptivo de las variables de la serie, valorando todas las variables descritas previamente, y serán representadas en tablas o en gráficas.

Las variables cualitativas se representan con su distribución de frecuencias, mientras que las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar o en su mediana y rango intercuartil, en caso de asimetría.

Se valoraron asociaciones entre diferentes variables empleando el Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de las frecuencias esperadas fueran menores de 5.

Además, se valoró la concordancia entre algunas variables clínicas y patológicas mediante el índice de Kappa. Un índice menor de 0,00 indicaba que no existía acuerdo. Entre 0,00-0,20 indicaba que el acuerdo era insignificante, 0,21-0,40 discreto, 0,41-0,60 moderado, 0,61-0,80 sustancial y 0,81-1,00 casi perfecto.

El tiempo de seguimiento se valoró mediante la mediana de tiempo de seguimiento de toda la cohorte y mediante el método de Kaplan–Meier inverso.

4.2. Análisis univariante

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, realizándose curvas para cada una de las variables estudiadas en referencia a los eventos muerte (global y cáncer específica) y progresión de la enfermedad. Estas funciones quedan reflejadas gráficamente a modo de curvas en función del tiempo. La comparación para valorar las diferencias entre las curvas de supervivencia se realizó mediante el test de Log-Rank, comparando el número de eventos observados en cada subgrupo con el número de eventos esperado.

Se realizó el análisis univariado mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox en relación a la SG, SCE y SLP. Así, de cada variable se obtuvo su significación estadística (p), considerado cuando el valor es $<0,05$ y su hazard ratio (HR), con sus intervalos de confianza de 95% (IC 95%). El HR representa el riesgo de padecer un evento a estudio en el instante determinado. Se obtuvo el grado de significación estadística y la relevancia clínica de cada una de las variables en relación con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

4.3. Análisis multivariante

Empleando los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, se analizan de forma conjunta qué variables son las más relevantes para predecir la supervivencia y la tasa de progresión de la enfermedad. Las variables empleadas en el modelo han sido elegidas por su significación clínica en el CV, sin necesidad de tener significación estadística en el estudio univariable.

Esto nos permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables y el tiempo de ocurrencia de un evento así como predecir el tiempo de supervivencia de un determinado paciente a partir de los valores de las variables pronósticas.

Se obtuvo el modelo final eliminando aquellas variables que no eran significativas con el evento estudiado (estrategia backward).

Con los coeficientes obtenidos en este modelo final se construyó el modelo predictivo en forma de nomograma, siendo ésta una representación gráfica del impacto relativo de cada factor pronóstico dentro del modelo que predice el pronóstico de un paciente en un determinado tiempo para la SG, SCE o SLP.

4.4. Capacidad predictiva de nuestro modelo:

La capacidad predictiva de nuestro modelo creado se evaluó mediante la calibración así como de su capacidad de discriminación, empleando técnicas de remuestreo (bootstrap), y de esta manera realizar una validación interna de nuestro modelo^{173, 174}.

La calibración nos permite conocer si existe una buena correlación entre los resultados predichos y los resultados obtenidos en la muestra.

Las probabilidades obtenidas por ambos procedimientos serán representadas en curvas de calibración. El eje de ordenadas corresponde a la supervivencia real obtenida en nuestro medio y el eje de abscisas a las supervivencias predichas por el modelo. La situación ideal correspondería a una recta discurriendo por la bisectriz del ángulo del eje de coordenadas de modo que las probabilidades predichas y las incidencias observadas coincidieran. Toda recta que discurra por el área superior a esta bisectriz supondrá una infravaloración en tanto que las probabilidades predichas serán inferiores a la incidencia observada en la realidad y toda recta que discurra por el área inferior a la bisectriz corresponderá a una sobrevaloración del modelo en el que sus probabilidades predichas serán superiores a la realidad observada.

Se representará mediante una línea continua la calibración perfecta, y la discontinua la que muestra el modelo.

Con la discriminación se busca valorar si el modelo predictivo es capaz de distinguir entre los casos y los no casos es decir, no solo que el modelo sea capaz de expresarnos un porcentaje de que algo ocurra o no, sino que sea capaz de distinguir entre los casos en que el evento ocurra y los que no.

La capacidad de discriminación se analiza mediante el índice de concordancia de Harrell o concordance index (CI), donde un valor de 0,5 indica que el modelo pronóstico tiene nula capacidad discriminatoria y un valor de 1 indica que discrimina perfectamente entre aquellos pacientes en los que se observará el evento o desenlace de interés, frente a los que no.

4.5. Capacidad predictiva de los modelos preexistentes

La capacidad predictiva de los modelos ya existentes y su aplicabilidad en nuestra población se obtuvo mediante el análisis del Índice de Harrell.

La muestra empleada para valorar los modelos predictivos cumplía los mismos criterios de exclusión empleados por el autor para desarrollar el modelo y con las variables categorizadas de la misma manera.

RESULTADOS

IV-RESULTADOS

De una muestra inicial de 270 pacientes, diagnosticados de CV y sometidos a cistectomía radical, se perdieron 3 pacientes por falta de datos y 1 por seguimiento realizado en otro centro.

26 pacientes fueron excluidos, 16 de ellos se debió a que eran pacientes metastásicos al diagnóstico y 10 pacientes por presentar un tumor irresecable a la hora de realizar la CR.

El estudio descriptivo se realizó sobre los 270 pacientes iniciales. Sobre los 240 pacientes restantes se realizó el estudio de supervivencia global.

10 pacientes murieron antes de cumplir el mes de seguimiento, por lo que la muestra final se compuso de 230 pacientes, a los cuales se les realizó el estudio de supervivencia cáncer específica y de supervivencia libre de progresión.

1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO

La media de seguimiento fue de 54,83 meses, y la el tiempo mediano de seguimiento realizado en nuestra serie fue de 32 meses con rango intercuartílico (RIQ) de 12-78 meses.

La función de supervivencia de los pacientes vivos (Kaplan-Meier inverso) mostró una estimación de 69 meses.

2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

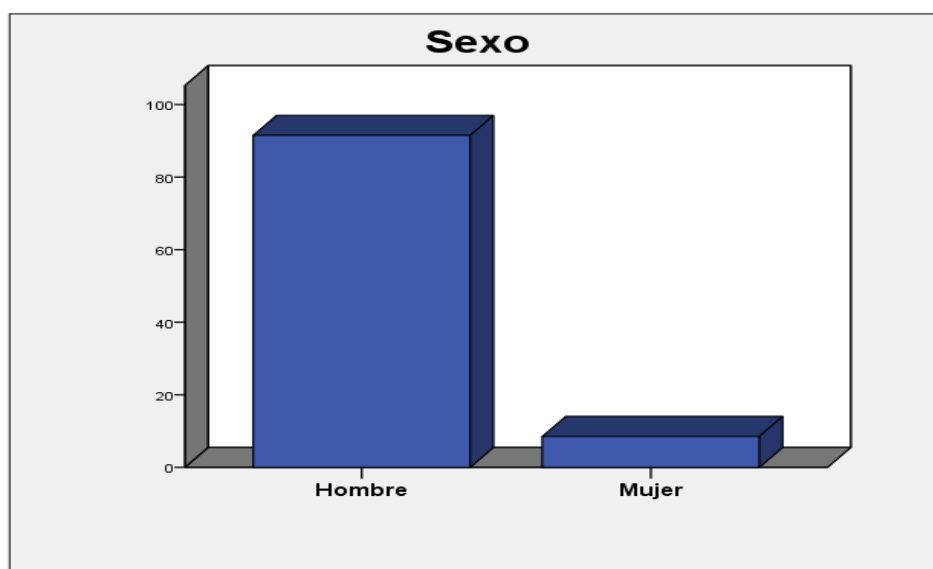
2.1. Datos asociados al paciente

2.1.1. Datos demográficos

2.1.1.1. Sexo:

La distribución por sexo de los pacientes fue de 91,5% (247) hombres y 8,5% (23) mujeres (Figura 11).

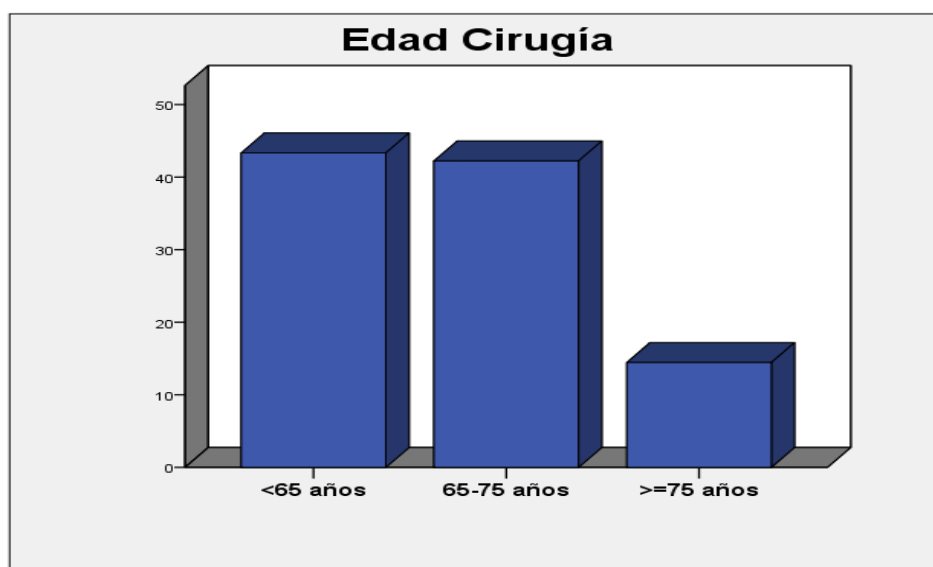
Figura 11. Distribución de casos según sexo



2.1.1.2. Edad

La media de edad fue de 65 años con una desviación estándar (DE) de 8,73 y la mediana de 66 años (RIQ de 59-72 años) (Figura 12).

Figura 12 Distribución de casos según edad



2.1.2. Hábitos tóxicos

2.1.2.1. Tabaco

De los 267 pacientes donde se obtuvo la información, 33 pacientes no eran consumidores de tabaco (12,4%), 120 pacientes eran ex-fumadores (45%) y 114 eran fumadores (42,7%) (Figura 13).

En cuanto a la distribución del consumo de tabaco y el sexo, se observó que sólo 8 mujeres eran o habían sido consumidoras de tabaco (57% de las mujeres) (Figura 14).

Figura 13. Distribución de casos según consumo de tabaco.

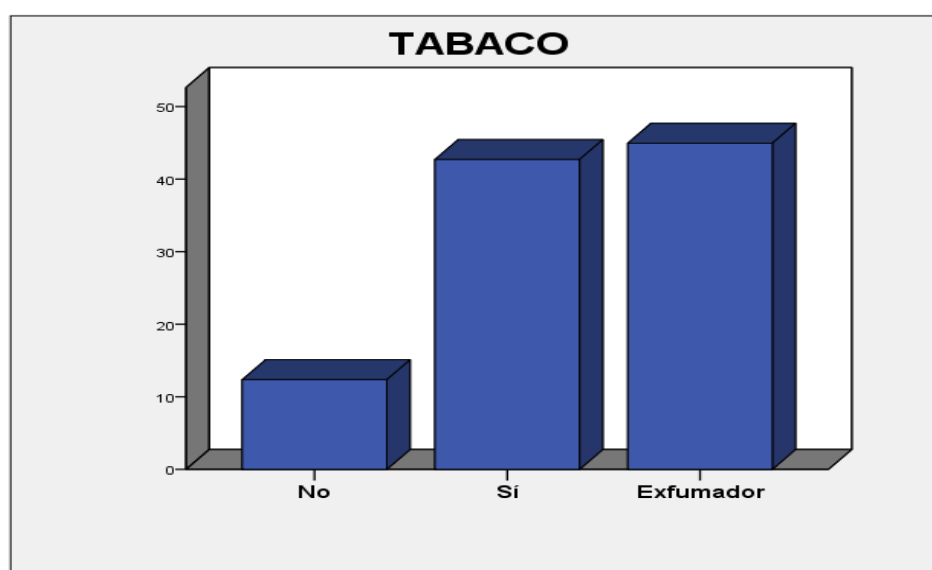
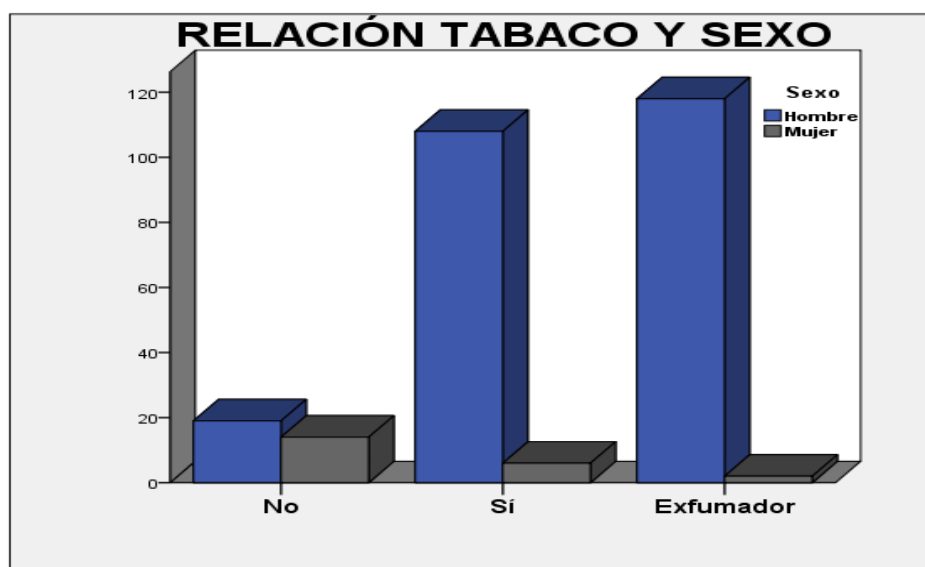


Figura 14. Relación de sexo y el consumo de tabaco



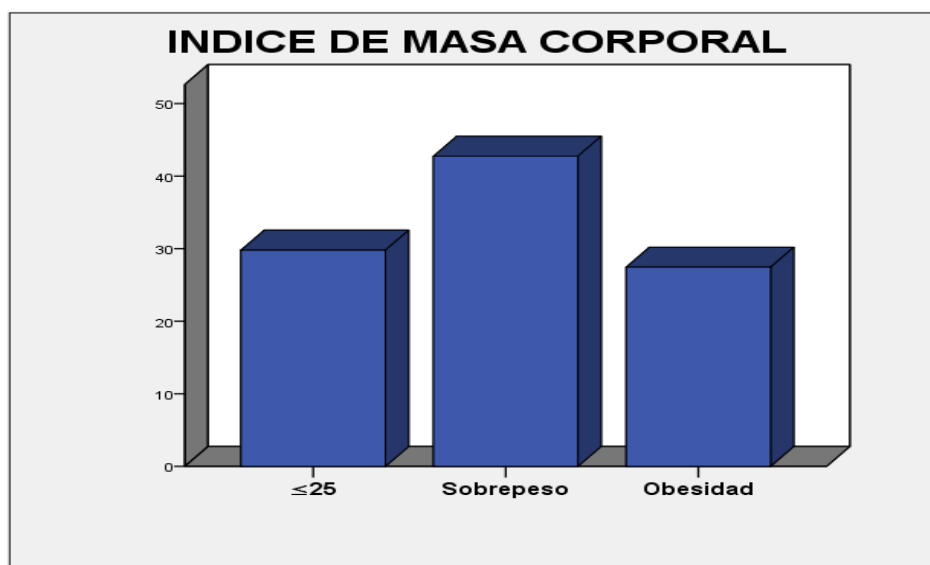
2.1.3. Antecedentes médico-quirúrgicos

2.1.3.1. Índice de Masa Corporal

La media del IMC fue de 27,5 (DE: 4,29) y la mediana de 27,40 (RIQ: 24,35-30,42).

Aquellos con IMC menor de 25 constituyeron el 30% de los pacientes (76), mientras que los pacientes con sobrepeso (≥ 25 y ≤ 30) fueron el 43% (109 pacientes) y con obesidad (≥ 30) el 27% (70 pacientes). (Figura 15)

Figura 15. Distribución de casos según su IMC

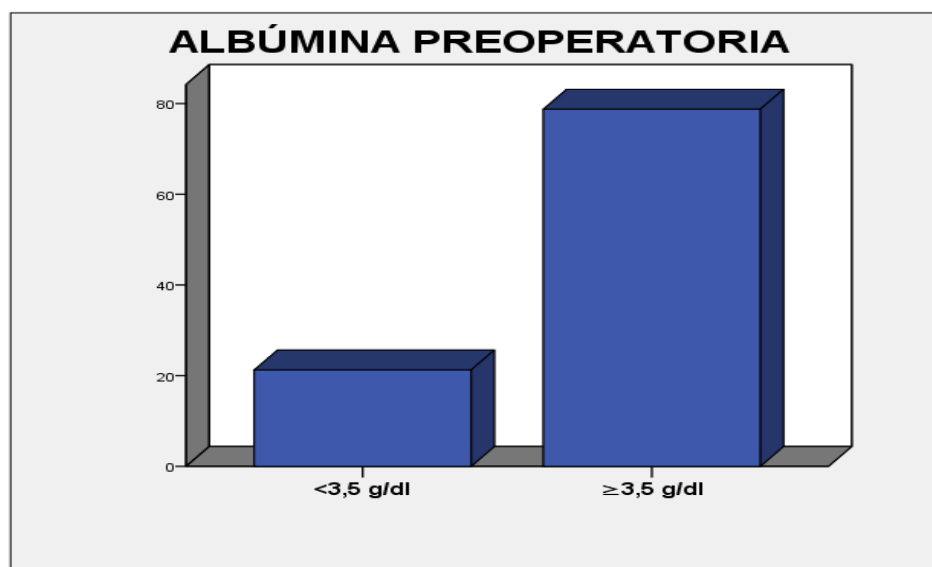


2.1.3.2. Albúmina preoperatoria

La media de albúmina preoperatoria fue de 3,84 g/dl (DE: 0,66) y la mediana de 3,96 (RIQ: 3,6-4,3).

Un 21% de los pacientes (51) presentaron una albúmina menor de 3,5 g/dl antes de someterse a la CR (Figura 16).

Figura 16. Distribución de casos en base a la albúmina preoperatoria.



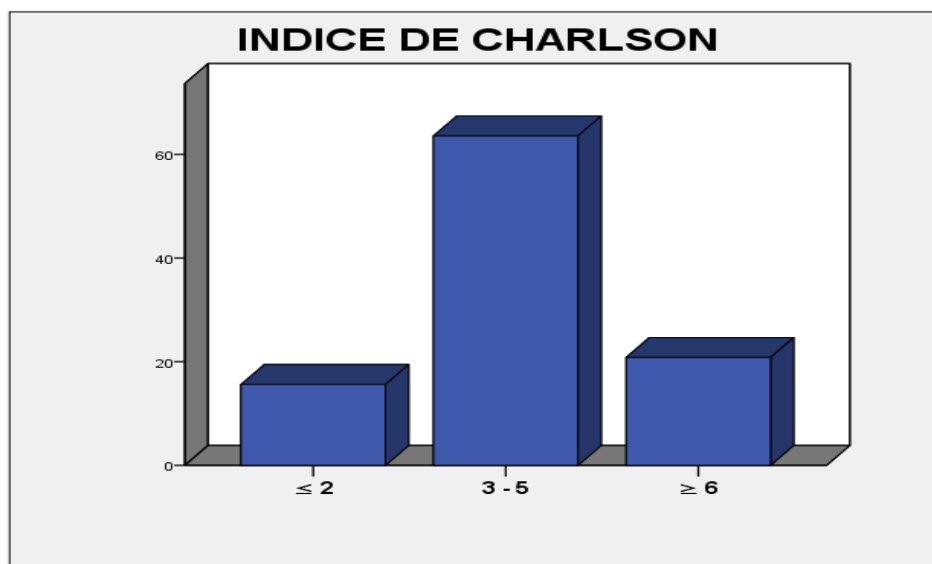
2.1.3.3. Radioterapia previa

El 2,6% había recibido radioterapia previa a nivel abdominal o pélvico, por tumores en por algún otro tumor, frente al 97,4% que nunca había recibido este tratamiento.

2.1.3.4. Índice de Charlson

El índice de Charlson ajustado a la edad presentó unos valores entre el 3-5 en 64% de los pacientes, ≤ 2 en 15% y el resto con un valor ≥ 6 (Figura 17).

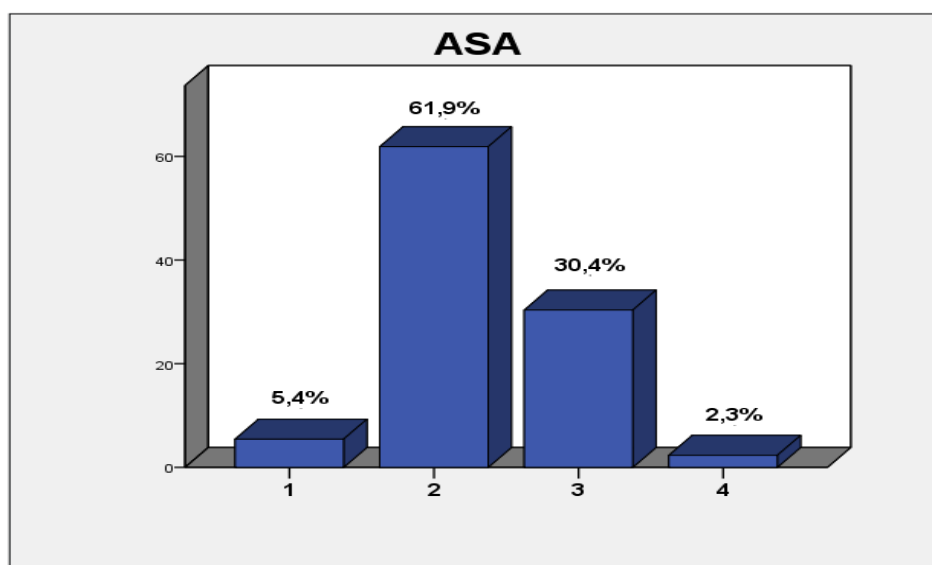
Figura 17. Distribución de casos según el Índice de Charlson.



2.1.3.5. Sistema de clasificación ASA

La mayoría de los pacientes sometidos a la CR presentaron un valor de ASA II (62%), mientras que solo un 2% presentó un ASA IV (Figura 18).

Figura 18. Distribución de casos según ASA.

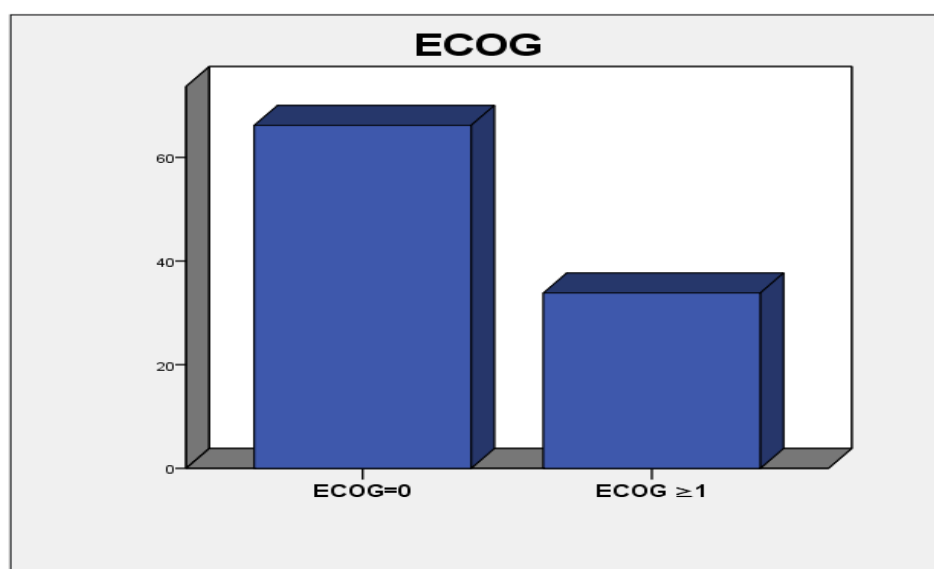


2.1.4. Estado general

2.1.4.1. Escala ECOG

El 66% (178) presentaban un ECOG 0 y un 34% un ECOG ≥ 1 (Figura 19).

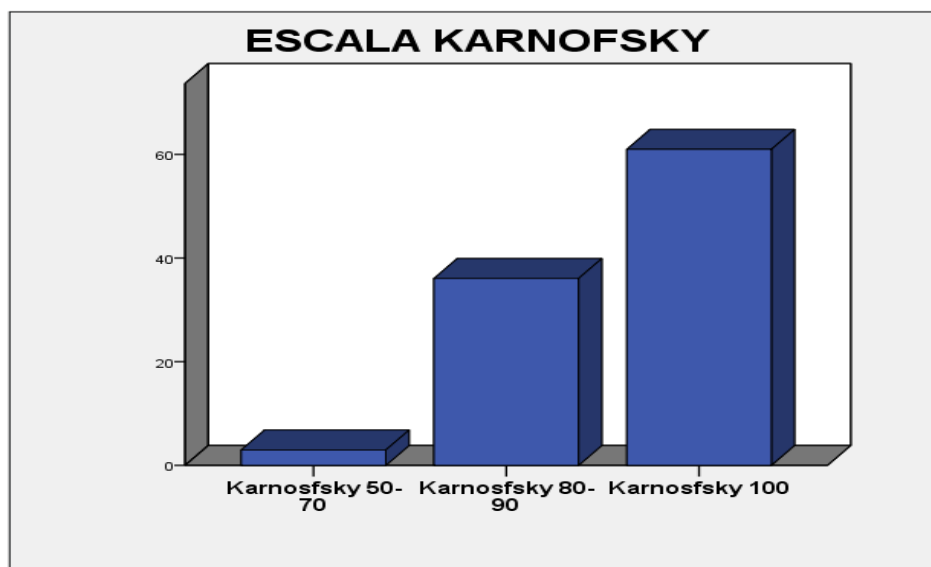
Figura 19. Distribución de casos según la Escala ECOG



2.1.4.2. Escala Karnofsky

Un 61% presentó un valor de 100, siendo el 36% el siguiente grupo más frecuente con un Karnofsky de 80-90 (Figura 20).

Figura 20. Distribución de casos según la Escala Karnofsky.



2.2. Datos asociados al tumor

2.2.1. Antecedentes de carcinoma vesical

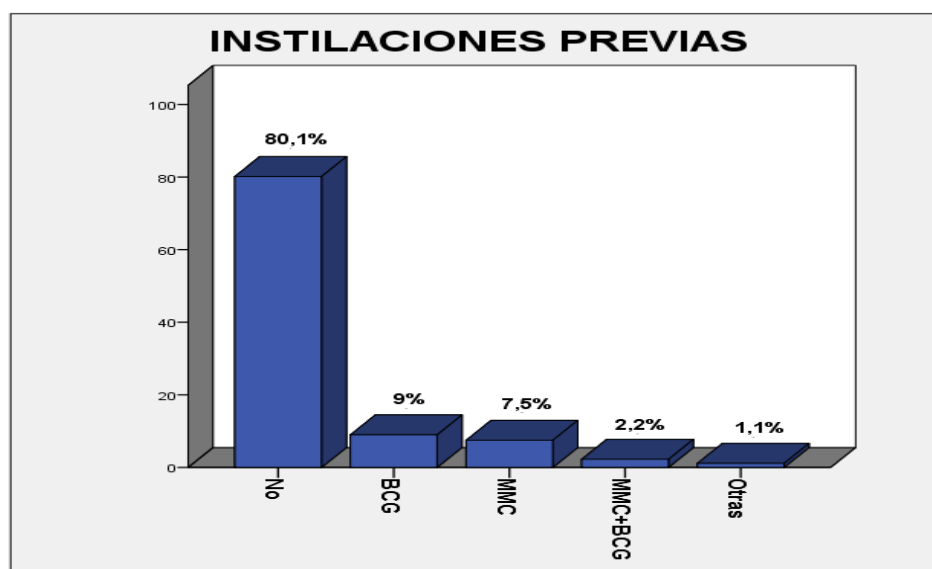
2.2.1.1. RTU vesical previa

El 27% (73) de los pacientes tenían antecedentes de RTU de tumores vesicales superficiales, frente al 73% los que se diagnosticó directamente como tumor infiltrante o irresecable.

2.2.1.2. Instilaciones vesicales previas

De los pacientes con antecedentes de RTU de tumores vesicales superficiales, 20 pacientes habían recibido tratamiento previo con MMC, 24 con BCG y 6 tanto MMC como BCG en algún momento (Figura 21).

Figura 21. Distribución en base a instilaciones vesicales previas.



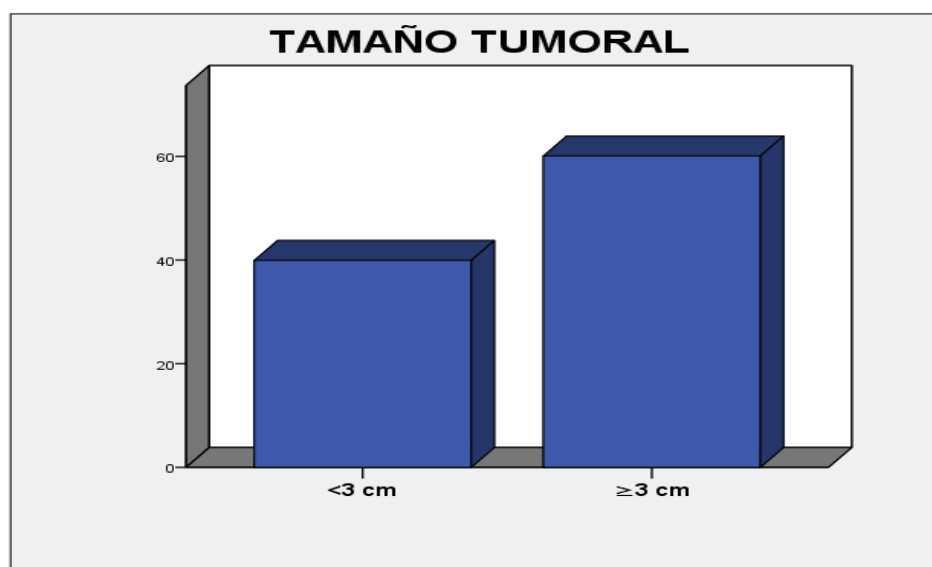
2.2.2. Características del tumor previo a la cistectomía radical

2.2.2.1. Tamaño tumoral

El tamaño medio fue de 3,44 cm (DE: 1,85), con una mediana de 3cm (RIQ: 2-4,75).

101 pacientes (40%) presentaron un tumor < de 3cm, con un 60% con tumores \geq 3cm. No se obtuvo este dato en 17 pacientes (Figura 22).

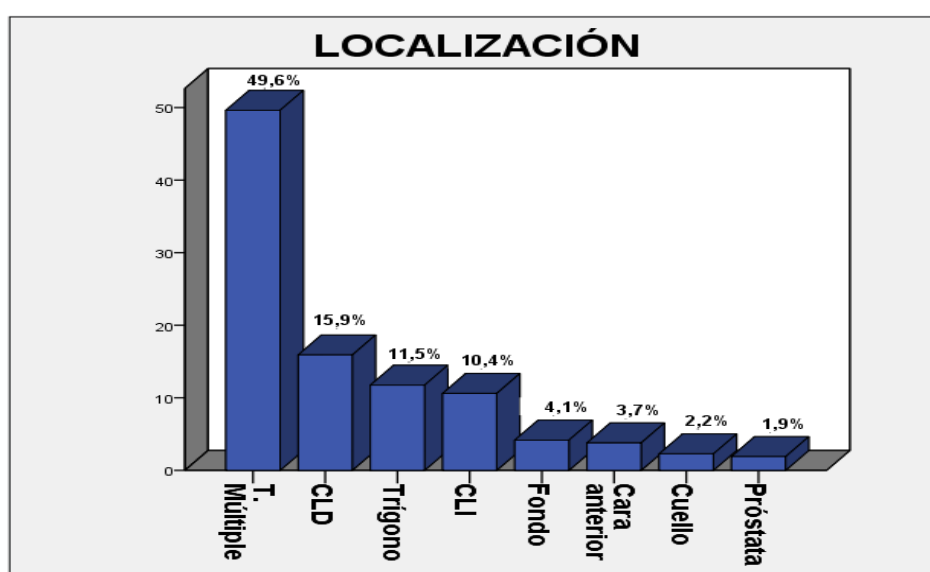
Figura 22. Distribución según tamaño tumoral



2.2.2.2. Localización tumoral

Un 49,6% de los tumores se diagnosticaron como tumores multifocales. De los tumores unifocales, presentaron localizaciones diferentes en la vejiga, siendo la localización más frecuente en la cara lateral derecha con un 16%, seguido de un 11,5% en el trigono y la menos frecuente un 1,9% en la próstata (Figura 23).

Figura 23. Distribución en base a la localización tumoral



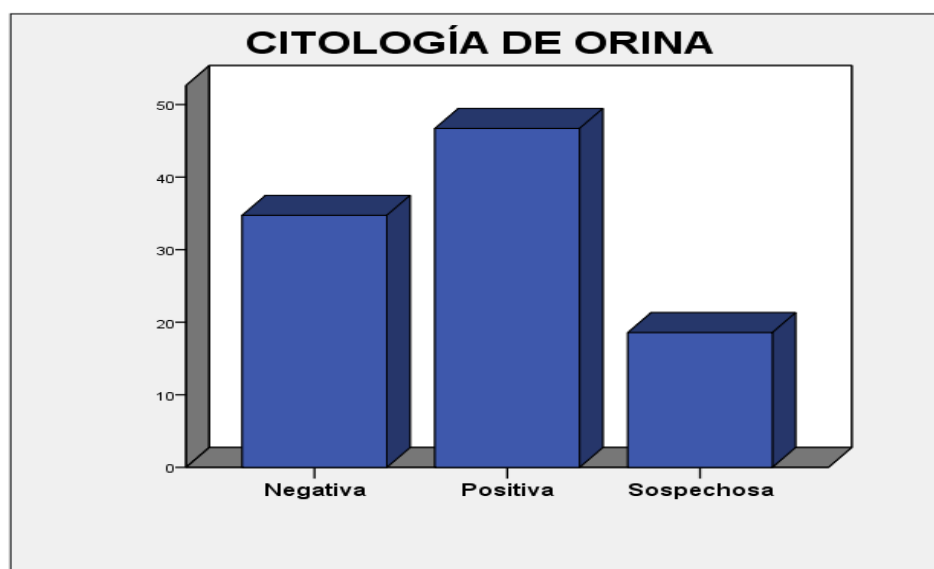
2.2.2.3. Hidronefrosis

El 39% (104) presentó hidronefrosis de uno o ambos lados antes de someterse a la CR.

2.2.2.4. Citología de orina

En los pacientes donde se realizó la citología antes de someterse a la CR, 46,7% (78) presentaron una citología positiva y 18,6% (31) una citología sospechosa de malignidad. No se había solicitado la citología de orina a 99 pacientes (Figura 24).

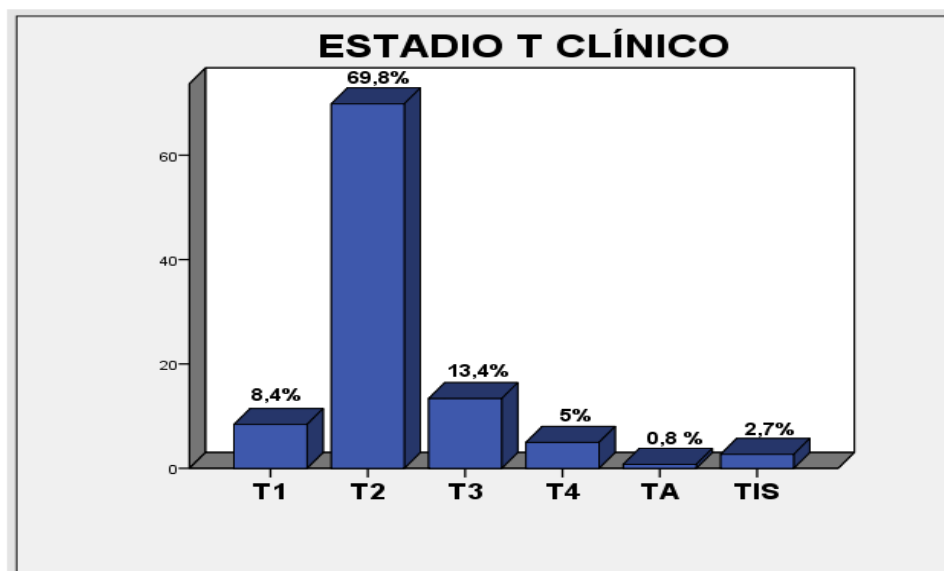
Figura 24. Distribución en base a la citología de orina



2.2.2.5. Estadío T clínico

El 70% (183) de los pacientes presentaron un estadio clínico T2 en la RTUv antes de someterse a la CR, un 13,4% (35) un T3 y un 5% (13) un T4. El 12% fue sometido a CR con tumores no músculo infiltrantes, tanto T1, Tis como Ta (Figura 25).

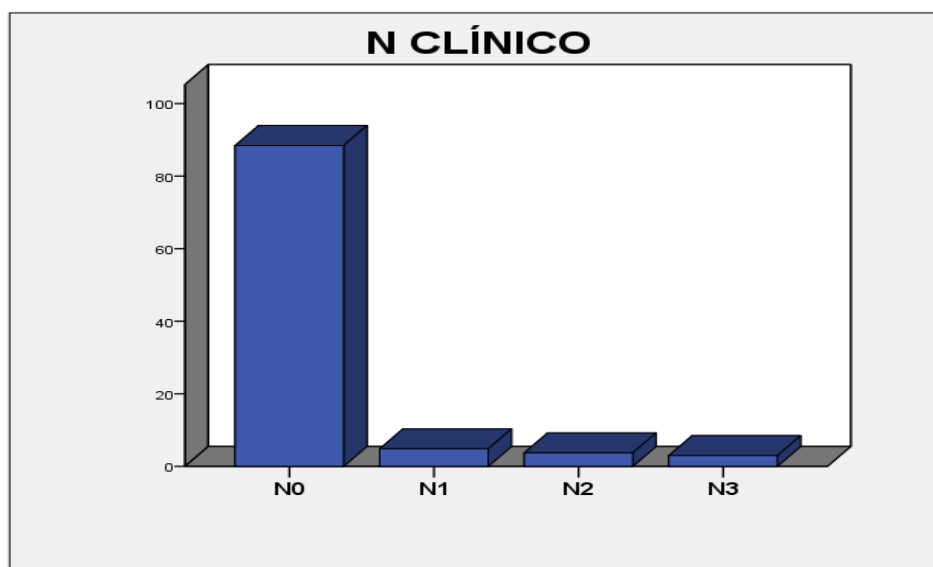
Figura 25. Distribución según estadio T clínico



2.2.2.6. Estadio ganglionar clínico

El 88,4% (237) no presentaron afectación ganglionar en el estudio de extensión realizado mediante TC previo a someterse a la CR. Un 4,9% presentó un estadio clínico ganglionar N1, un 3,7% N2 y un 3% N3 (Figura 26).

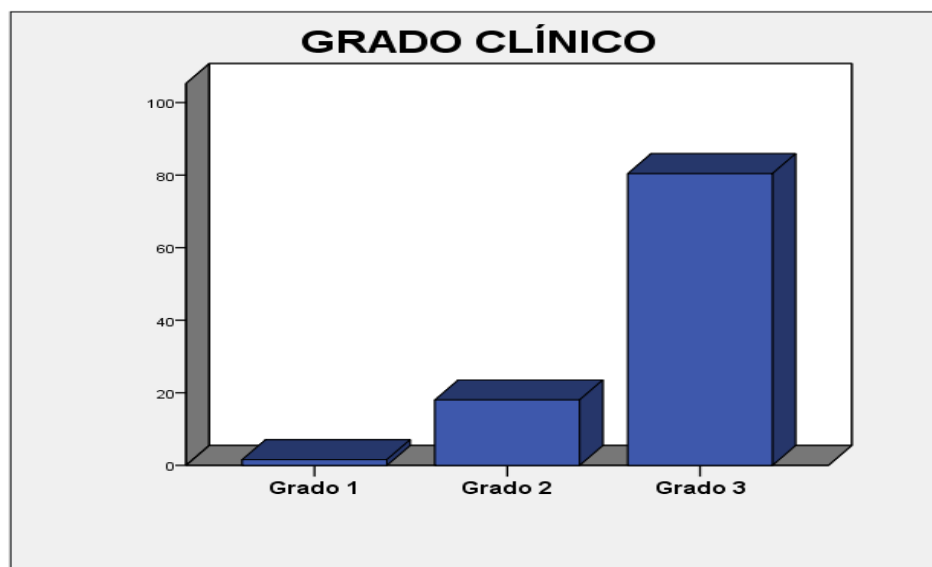
Figura 26. Distribución según estadio ganglionar clínico



2.2.2.7. Grado histológico clínico

El 80,4% de los tumores presentaban un grado III al diagnóstico, 18% un grado II y un 1,6% un grado I (Figura 27).

Figura 27. Distribución según grado clínico



2.2.3. Datos asociados al tumor tras la CR

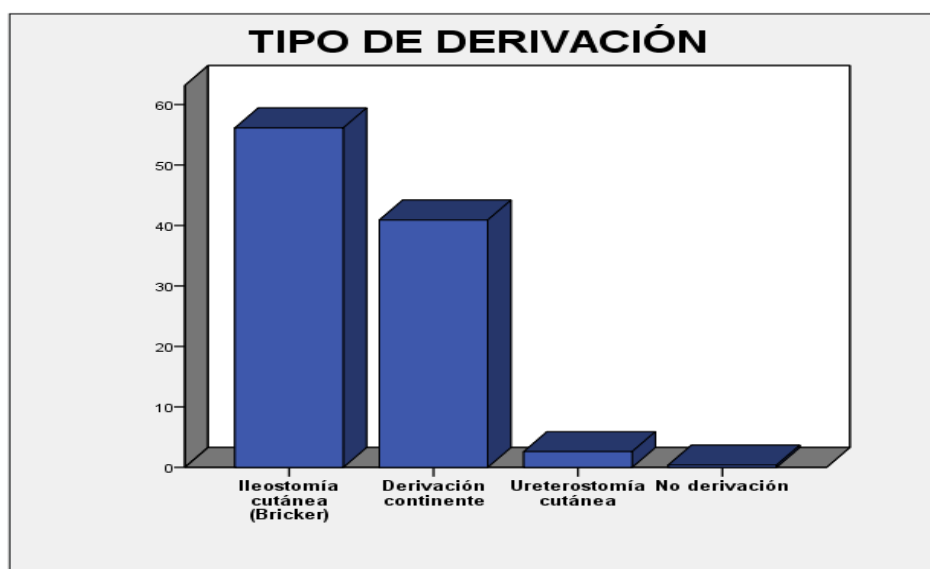
2.2.3.1. Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la CR

La media de tiempo transcurrido entre el diagnóstico (considerada la fecha de RTU vesical) y la CR fue de 78,1 días (DE: 113,45) y la mediana de 57 días (RIQ: 40-83).

2.2.3.2. Tipo de Derivación

En un 56% (151) de los pacientes se le realizó una ileostomía cutánea o “derivación tipo Bricker”, en un 40,9 % (110) una derivación continente y en un 2,6% (7) se les realizó una ureterostomía cutánea. A un paciente no se le realizó derivación dado que quedó anéfrico tras la cirugía (Figura 28).

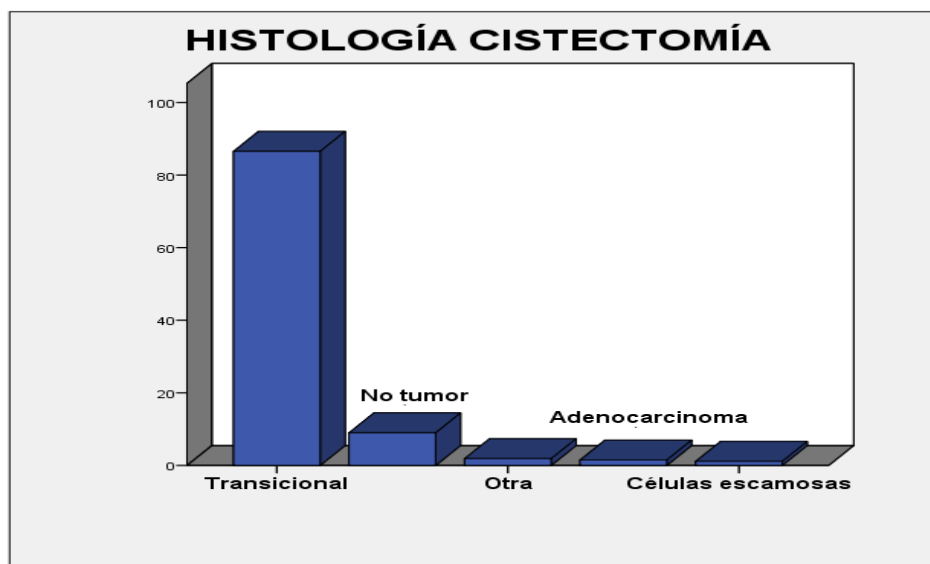
Figura 28. Distribución según la derivación urinaria.



2.2.3.3. Histología

Un 86% (231) de los tumores fueron de histología urotelial, 2,2% (6) un carcinoma de células escamosas y un 1,5% (4) un adenocarcinoma. 24 pacientes, correspondiendo con un 9%, no presentaban tumor en la CR (Figura 29).

Figura 29. Distribución según la histología.



2.2.3.4. Estadío T patológico

El estadio más frecuente fue el pT3a, constituyendo un 23,6% (63), seguido de pT4a que lo formaron un 18,7% (50). El estadio menos frecuentes fue el pT4b, formado por un 0,4% (3). (Figura 30)

El resto de piezas correspondieron a un estadio pT0 en un 10,9% (29), pTa un 1,1% (3), pT1 un 6 % (16), pT2a un 7,5 % (20), pT2b un 10,5% (28) y pT3b un 15,4 % (41).

Agrupándolo en órgano confinado y no órgano-confinado, los tumores se distribuyeron en un 42,6% (115) en los $\leq T2$ y en un 57,4% (155) en los $\geq T3$ (Figura 31).

Figura 30.Distribución según el estadio T patológico

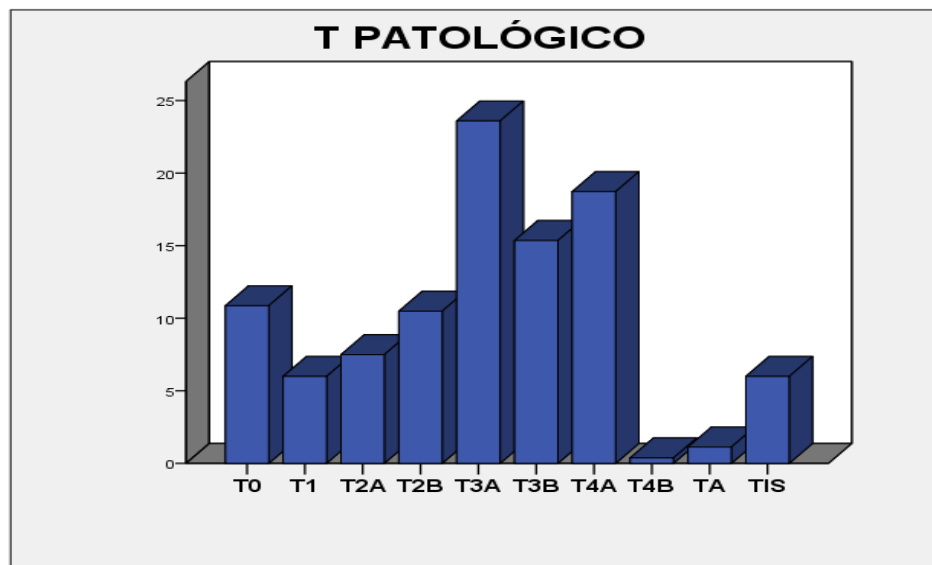
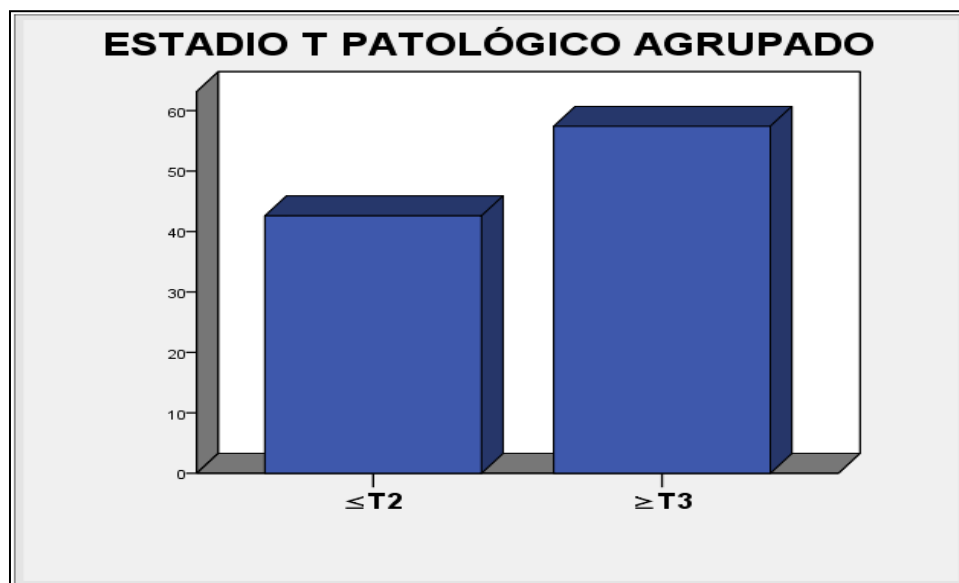


Figura 31. Distribución estadio T patológico agrupado



2.2.3.5. Concordancia Estadio Clínico-Patológico

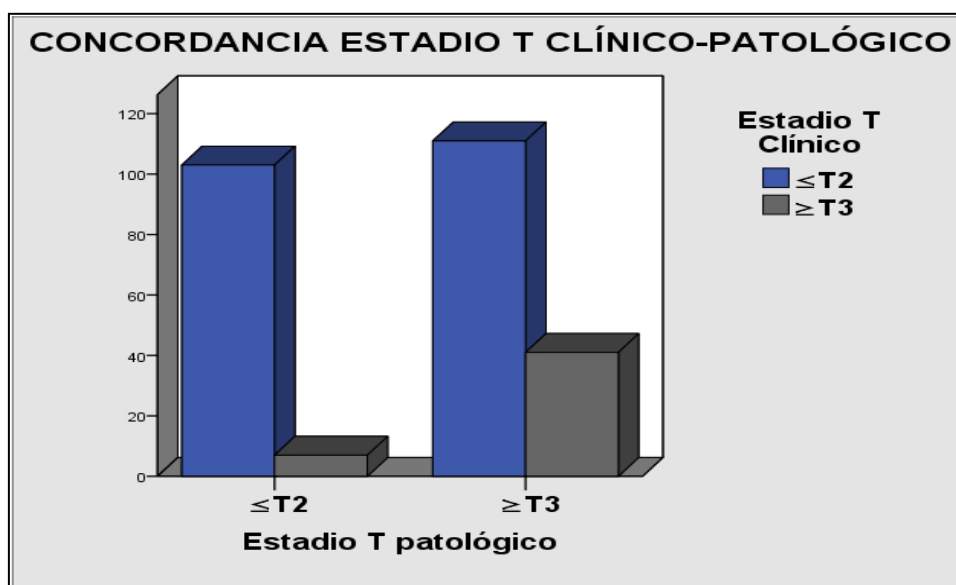
En nuestra serie se demostró un infraestadiaje clínico importante, siendo el estadio clínico obtenido mediante RTU vesical y pruebas de imagen muy inferior respecto al estadio obtenido mediante CR.

Mientras que en el estadio clínico, el 82,4% (192) de los tumores se agruparon en el estadio $\leq T2$, en el estadio patológico solo se incluyeron el 45,9% (107).

La gran mayoría de los tumores incluidos en el grupo de tumores órgano-confinados ($\leq T2$) que resultaron ser posteriormente un estadio $\geq T3$ eran un estadio cT2.

El índice de Kappa fue de 0,19, lo que significa que existe una concordancia insignificante entre el estadio clínico y patológico (Figura 32).

Figura 32. Concordancia estadio T clínico-patológico



2.2.3.6. Estadio N patológico

Un 32,8% presentaron afectación ganglionar (87), frente al 67,2% que no lo presentaron. De los pacientes con afectación ganglionar, 29 eran un N1, 44 pacientes un N2 y 14 pacientes un N3. (Figura 33 y 34)

Figura 33. Distribución según el estadio ganglionar patológico

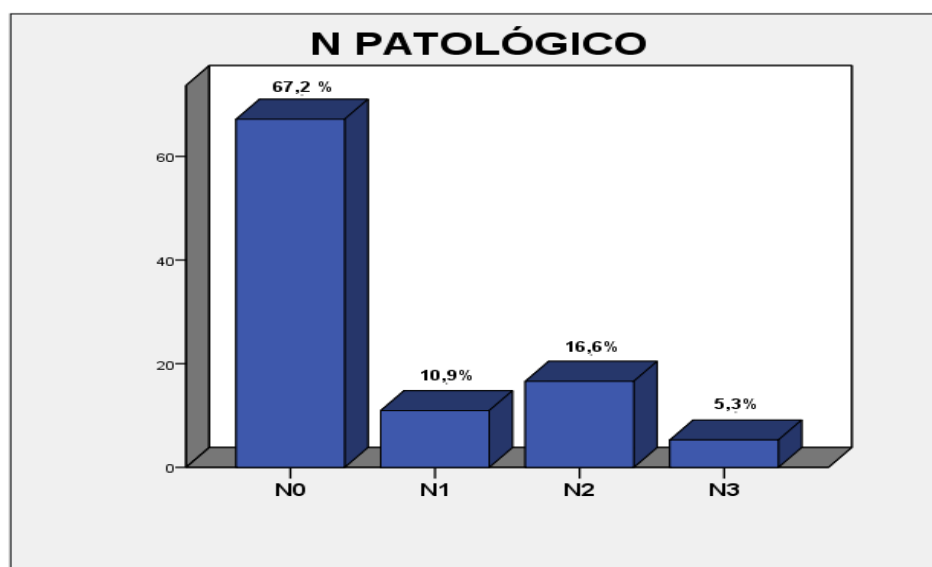
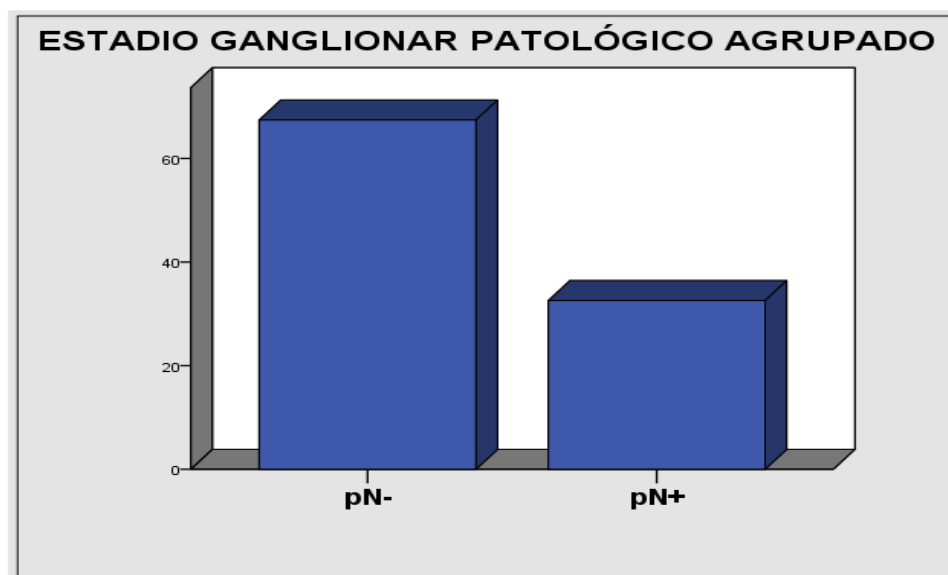


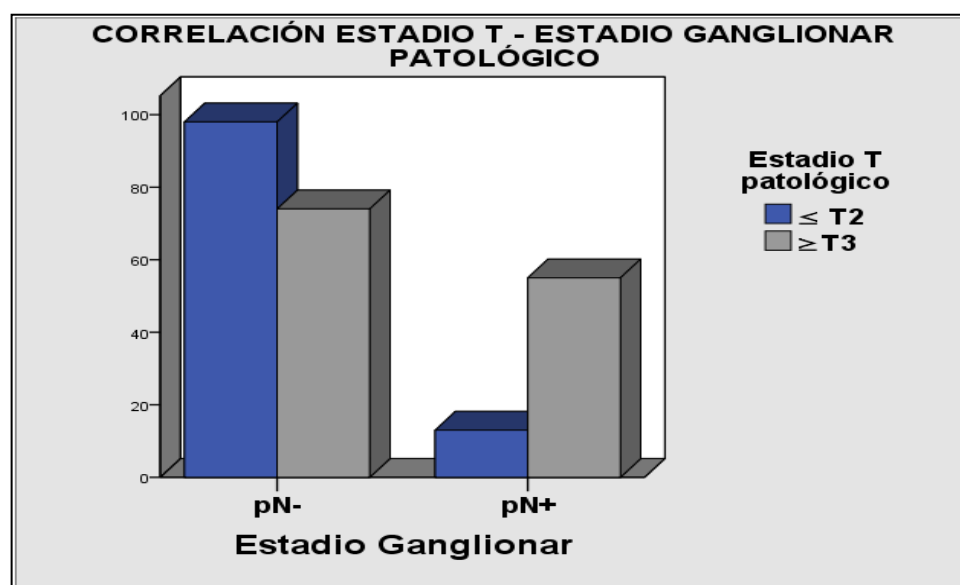
Figura 34. Distribución según el estadio ganglionar patológico agrupado



2.2.3.7. Concordancia estadio T patológico-Estadio N patológico

Más del 80% de los pacientes (55) con estadio ganglionar patológico positivo presentaban un estadio T avanzado, \geq pT3 (Figura 35).

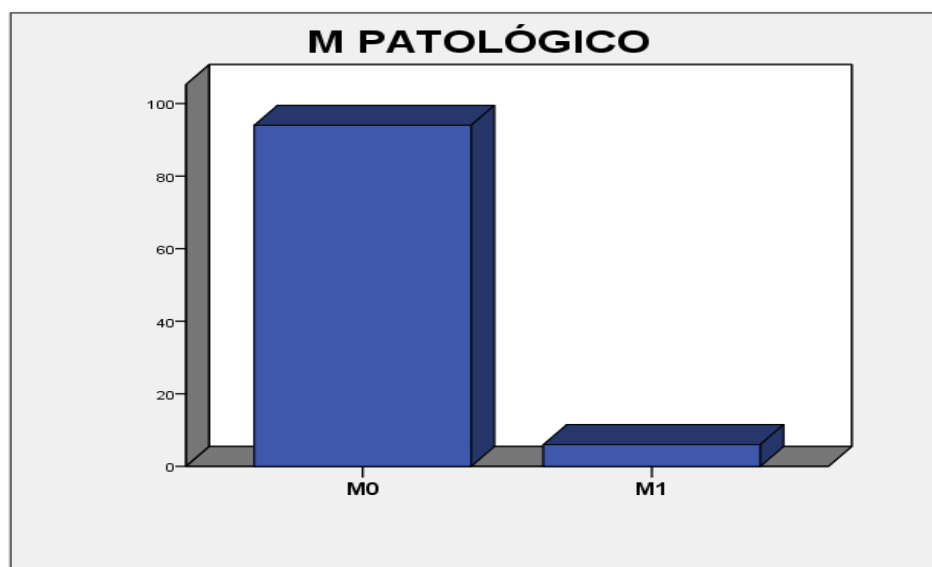
Figura 35. Distribución en base a la concordancia estadio T-estadio ganglionar.



2.2.3.8. Estadio M

16 pacientes (5,9%) fueron metastásicos tras realizar la cistectomía (Figura 36)

Figura 36. Distribución en base al estadio M patológico.

**2.2.3.9. Grado**

El 82,8% de los tumores fueron grado III en la pieza de cistectomía y un 15% un grado II. Solo el 2,3% presentaba un CV grado I.

2.2.3.10. CIS asociado

Un 20%(54) presentó CIS asociado al tumor frente al 80% (216) que no tuvo CIS.

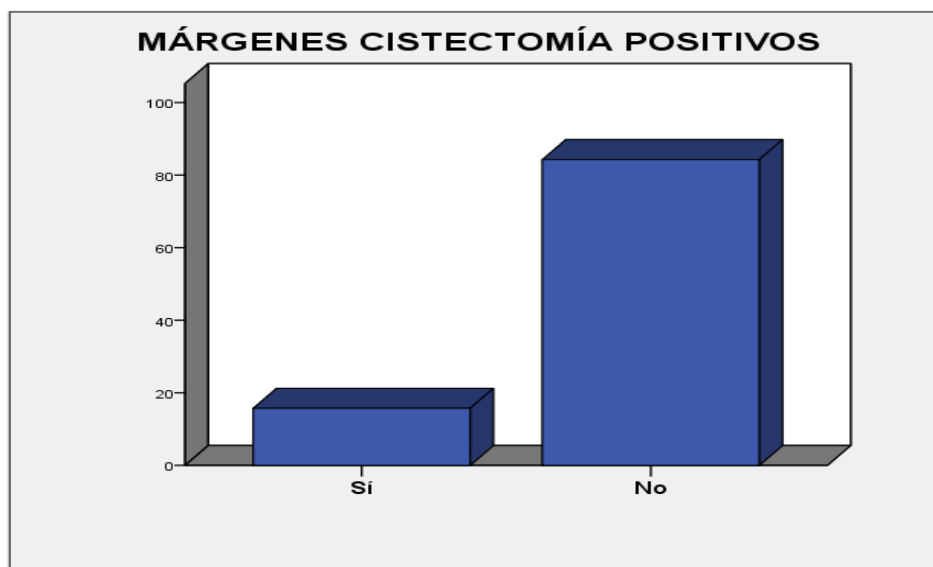
2.2.3.11. Invasión linfovascular

Casi el 46% (122) de los tumores presentaban invasión linfovascular.

2.2.3.12. Márgenes positivos

Un 15,7% (42) presentó márgenes positivos en la pieza de cistectomía frente al 84,3% (228) con márgenes negativos (Figura 37).

Figura 37. Distribución según márgenes positivos.



2.2.3.13. Carcinoma de próstata asociado

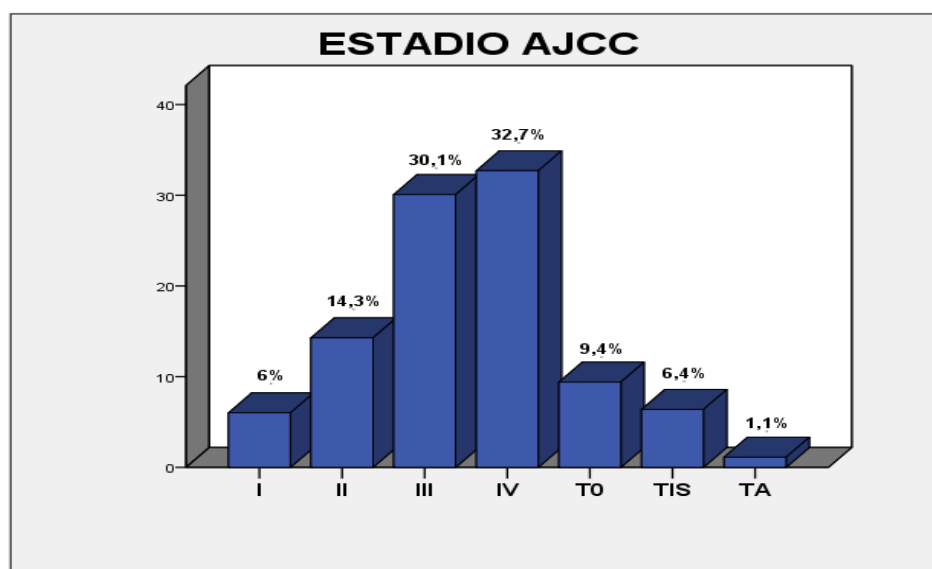
Un 11,7% (31 pacientes) presentaban un adenocarcinoma de próstata incidental.

2.2.3.14. Estadío AJCC (American Joint Committee on Cancer)

La mayoría de los casos se situaron en los estadios III y IV de la clasificación de la AJCC.

El estadio I correspondió a un 6%(16), el II a un 14,3% (38), el III a un 30,1% (80), IV a un 32,7% (87).El T0 correspondió a un 9,4% (25), el Tis a un 6,4% (17) y el Ta a un 1,1% (3) (Figura 38).

Figura 38. Distribución según estadio de la AJCC.

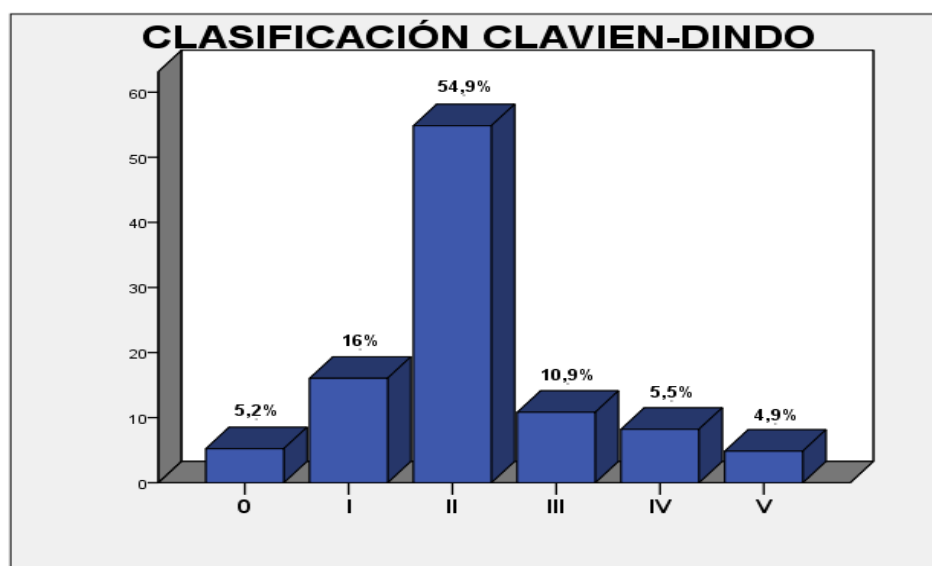


2.2.3.15. Clasificación Clavien-Dindo

Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes que tuvieron lugar en el postoperatorio según la clasificación de Clavien-Dindo modificada fueron las de grado II, constituyendo casi un 55 % de todas las complicaciones.

El siguiente grupo en frecuencia fue el grupo I (16%). Hubo 13 pacientes con un grado V (4,9%) (Figura 39).

Figura 39. Distribución en base a la Clasificación de Clavien-Dindo



2.2.4. Afectación tumoral del Tracto Urinario Superior

2.2.4.1. Antecedentes de tumor del TUS

Un 2,6% (7) presentaban antecedentes de afectación de cáncer urotelial en el tracto urinario superior.

2.2.4.2. Afectación del TUS sincrónico

En el momento de ser sometido a la CR, 13 pacientes (4,8%) presentaron afectación del TUS de forma sincrónica, todos diagnosticados mediante prueba de imagen previo a la CR. Solo uno de ellos presentaba antecedentes de tumor del TUS.

3 fueron sometidos a una nefroureterectomía, mientras que al resto se les practicó una ureterectomía parcial por encontrarse el tumor a nivel de uréter distal.

2.2.4.3. Afectación ureteral en la cistectomía

39 pacientes (14,5%) presentaron afectación ureteral distal en la pieza de cistectomía, quedándose en 5 de ellos tumor en el margen ureteral. Ninguno de ellos presentó recidiva en el TUS posteriormente, si bien la mediana de seguimiento fue de 5 meses.

2.2.4.4. Tumor del TUS metacrónico

8 pacientes (2,96 %) presentaron un tumor urotelial a nivel del TUS a lo largo del seguimiento tras la CR. 6 de ellos fueron sometidos a una nefroureterectomía radical, mientras que a los dos restantes no se les pudo realizar este tratamiento por presentar una progresión de la enfermedad en otras localizaciones.

2.2.5. Afectación tumoral de la uretra

2.2.5.1. Uretrectomía

A un 5,6% (15) se le realizó uretrectomía en el momento de la cistectomía, con afectación por tumor a dicho nivel en 7 pacientes (40% de los sometidos a la uretrectomía).

Al 1, 5% (4 pacientes) se le realizó la uretrectomía posteriormente a la CR (2 por recidiva y 2 por presentar márgenes positivos en la CR).

2.2.5.2. Afectación uretral en la cistectomía

29 pacientes (10,9%) presentaron afectación uretral en la anatomía patológica, de los cuales el 38% (11) presentaron márgenes uretrales positivos para tumor.

De los pacientes con márgenes positivos se les realizó la uretrectomía a 2 a posteriori, y a uno se le realizó tras presentar una recidiva a dicho nivel.

Del resto de pacientes con márgenes uretrales positivos, salvo dos que no progresaron, 6 pacientes presentaron desde el inicio un estadio avanzado, con recidiva local y a distancia a los pocos meses de la cirugía

2.2.5.3. Recidiva uretral

4 pacientes (1,5%) sufrieron durante el seguimiento la aparición de un tumor a nivel uretral. Dos de ellos presentaba afectación uretral en la CR, con márgenes positivos en uno de ellos, realizándose una uretrectomía tras la recidiva en ambos casos.

Los otros 2 pacientes no fueron subsidiarios de cirugía de rescate.

2.2.6. Tratamiento asociado**2.2.6.1. Radioterapia neoadyuvante**

2 Pacientes (0,7%) recibieron radioterapia antes de someterse a la CR. Uno de los pacientes presentaba afectación ganglionar al diagnóstico y fue metastásico tras la cistectomía.

2.2.6.2. Quimioterapia neoadyuvante

3 pacientes (1,1%) recibieron tratamiento con quimioterapia previo a someterse a la CR, de los cuales 2 presentaban enfermedad avanzada, con estadio ganglionar N3.

2.2.6.3. Radioterapia adyuvante

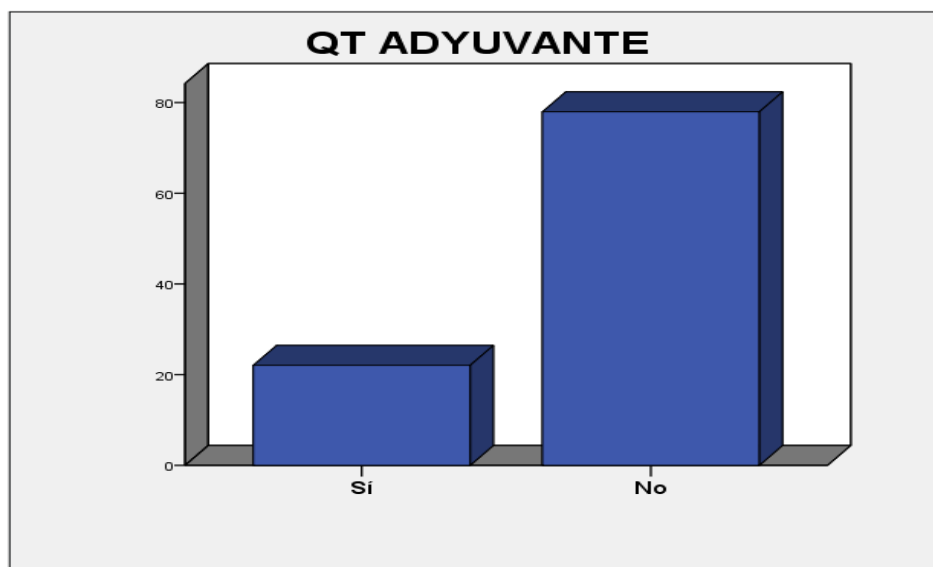
A 6 pacientes (2,2%) se les sometió a tratamiento con radioterapia tras la cistectomía.

2.2.6.4. Quimioterapia adyuvante

A 58 personas (22%) se les completó el tratamiento con quimioterapia adyuvante.

38 pacientes (65,5%) correspondieron a un estadio IV de la AJCC frente a 20 (34,5%) del estadio III de la AJCC (Figura 40).

Figura 40.Distribución en base a la quimioterapia adyuvante



2.3. Resultados clínicos observados

2.3.1. Estenosis unión urétero-ileal

59 pacientes (22%) tuvieron como complicación tras la cirugía una estenosis a nivel de la anastomosis urétero-ileal.

2.3.2. Incontinencia Urinaria

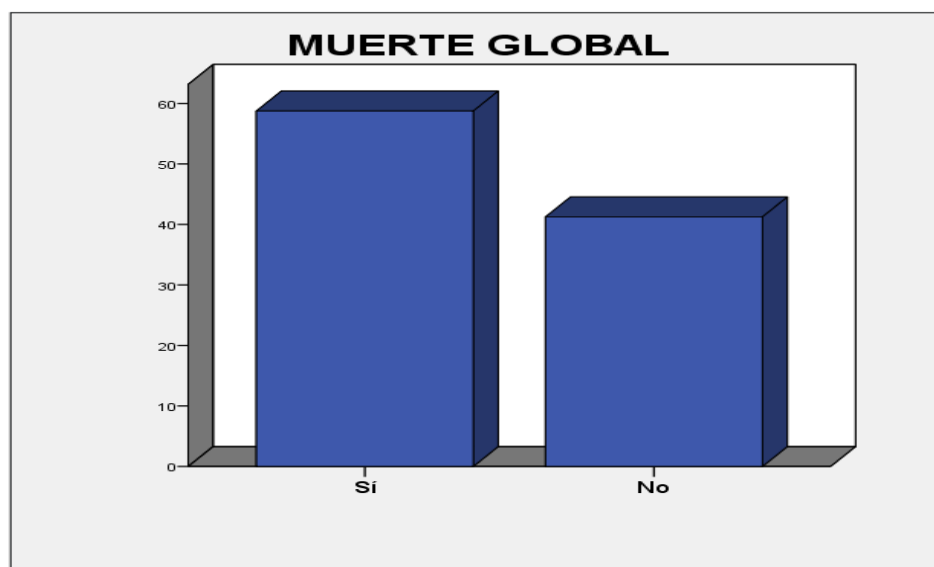
47 pacientes con una derivación continente presentaron incontinencia urinaria durante el seguimiento (22,2% del total, que corresponde a un 53,6% de aquellos con derivación continente). El 33,6% de ellos (37) afirmaban tener una incontinencia leve, con utilización de 1-2 compresas/día, mientras que el 9% (10) sí presentaba una incontinencia moderada o severa. No se recogió el dato de si se trataba de una incontinencia nocturna, diurna o ambas.

2.3.3. Muerte por cualquier causa (Mortalidad Global)

De los 240 pacientes, el 58,8% (141) fallecieron durante el seguimiento del estudio.

El tiempo mediano hasta la muerte fue de 15 meses (RIQ: 7-45) (Figura 41).

Figura 41. Distribución de casos por muerte global.

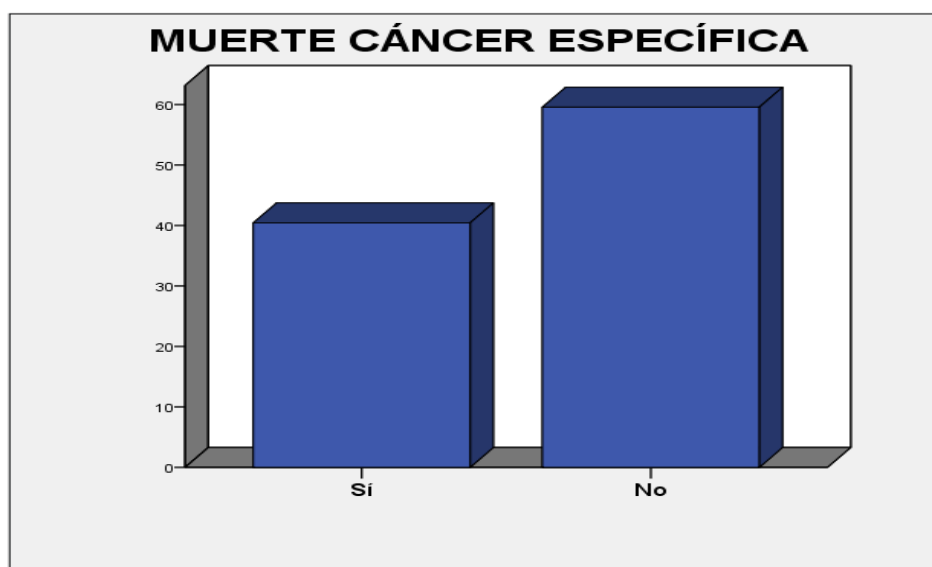


2.3.4. Muerte Cáncer específica

De los 230 pacientes a los que se le realizó el estudio, el 40,4% (93) fallecieron por causa del CV.

El tiempo mediano hasta la muerte por cáncer fue de 13 meses (RIQ: 8-31,5)(Figura 42).

Figura 42. Distribución de casos por muerte cáncer específica



2.3.5. Progresión

Del grupo de 230 pacientes estudiados, 102 pacientes (44,3%) presentaron progresión de la enfermedad, ya sea local o a distancia. Un 7% (16) tuvo solo recidiva local, un 18,3% (42) solo recidiva a distancia y un 19% (44) presentó tanto recidiva local como a distancia (Figura 43 y 44).

El tiempo mediano hasta la primera recidiva fue de 8,5 meses (RIQ: 4-17).

Figura 43. Distribución de casos por recidiva

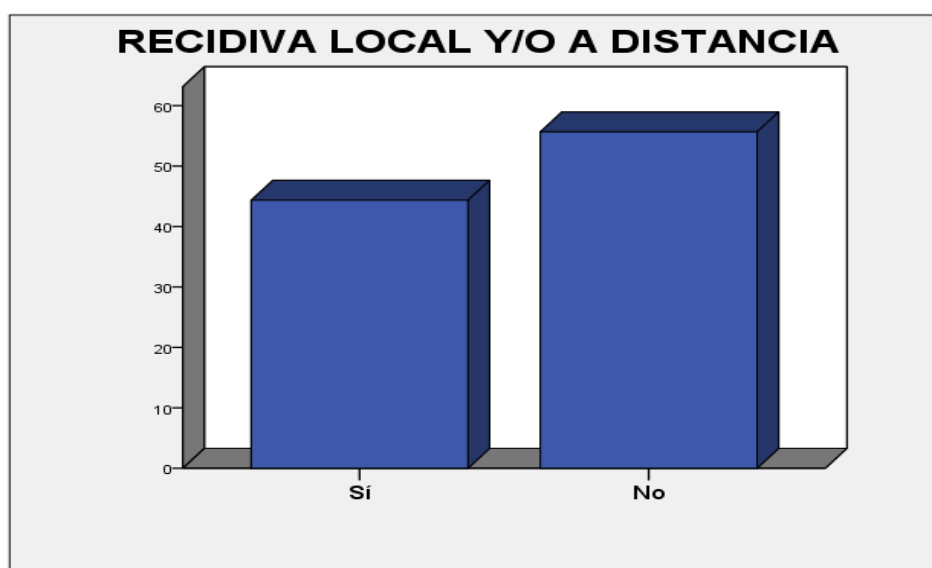
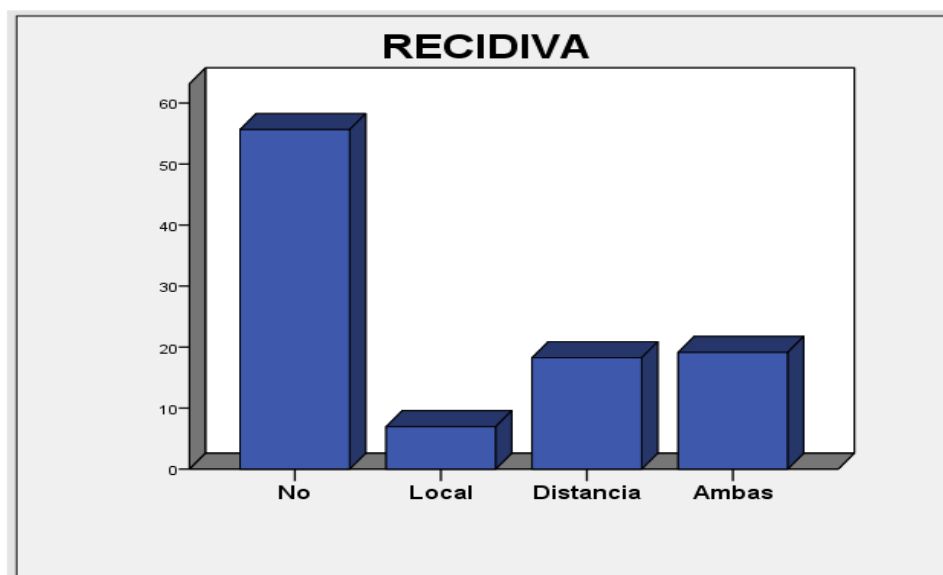


Figura 44. Distribución de casos según tipo de recidiva

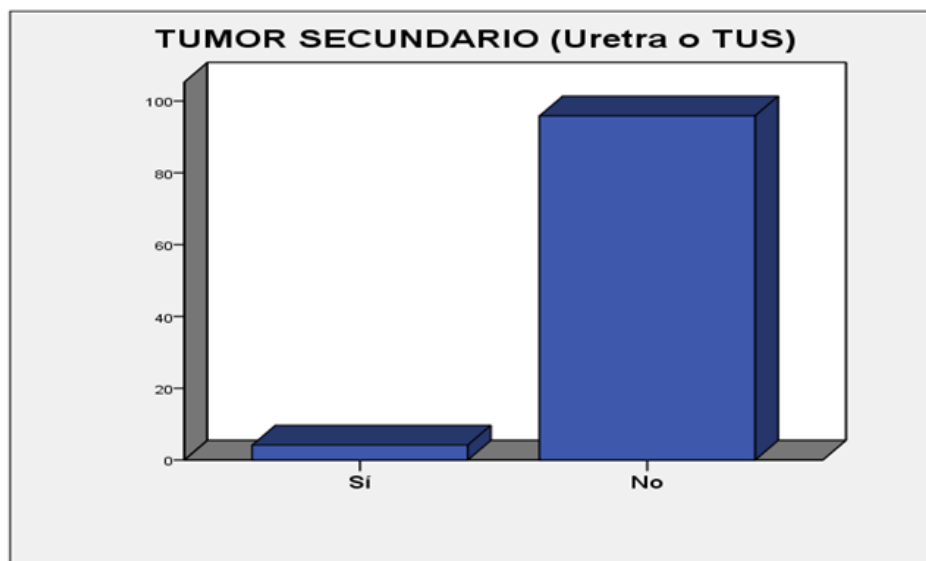


2.3.6. Tumor secundario

Un 5 % de los pacientes (12 pacientes en total) presentaron un tumor secundario, ya sea a nivel uretral o en TUS tras haberse realizado la CR (Figura 45).

El tiempo mediano hasta la aparición de un tumor secundario fue de 27 meses (RIQ:12-53).

Figura 45. Distribución de casos por recidiva tumor secundario



3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

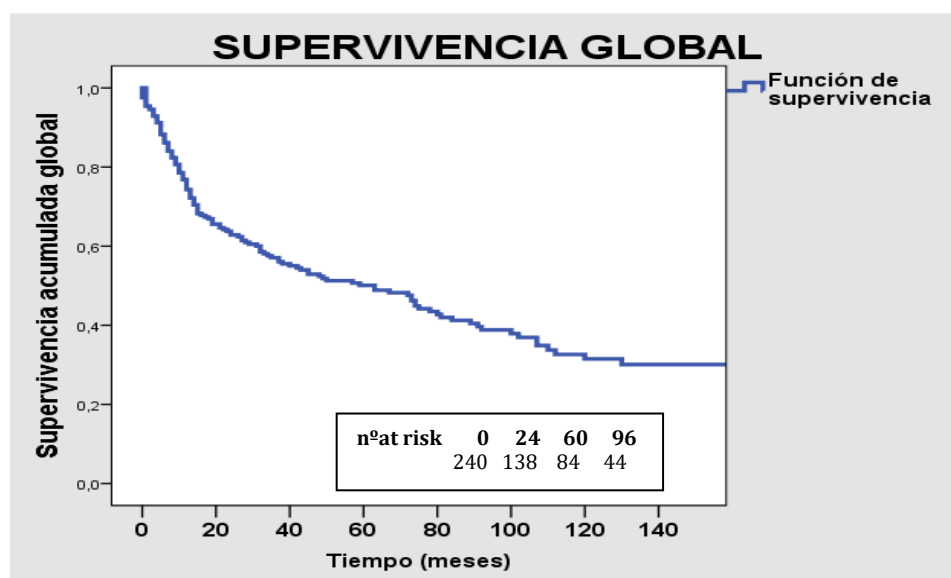
3.1. Supervivencia Global

De los 240 pacientes, se evidenciaron 141 éxitos a lo largo del estudio (Figura 46).

La probabilidad de supervivencia global a 2 años fue del 63%, a los 5 años de 50% y a los 10 años del 32 %.

La mediana de supervivencia global fue de 63 meses

Figura 46. Supervivencia global de la serie

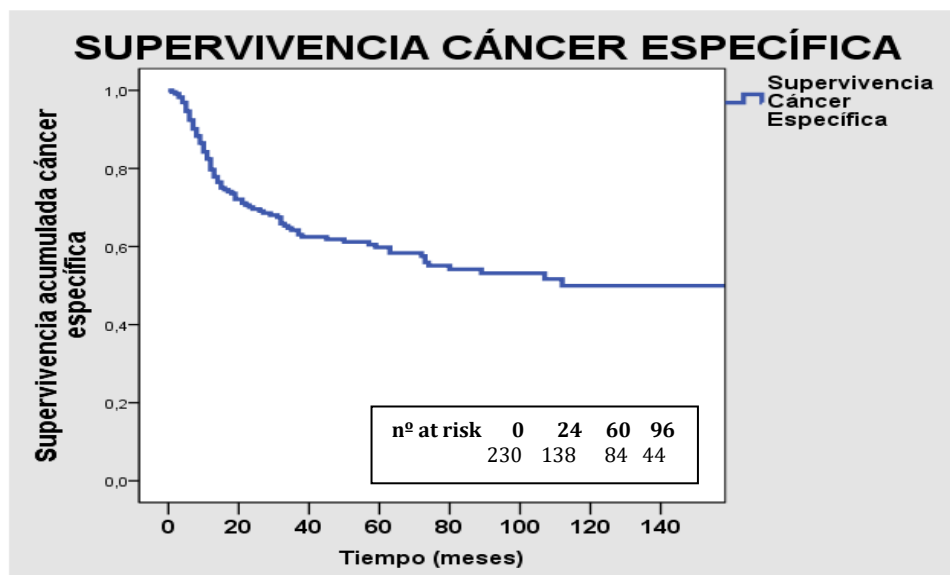


3.2. Supervivencia Cáncer específica

De los 230 pacientes, se evidenciaron 93 muertes (40,4%) asociadas al cáncer vesical.

La supervivencia cáncer específica (SCE) a los 2 años fue de 69%, a los 5 años de 59% y a los 10 años del 50% (Figura 47).

Figura 47. Supervivencia Cáncer específica de la serie.

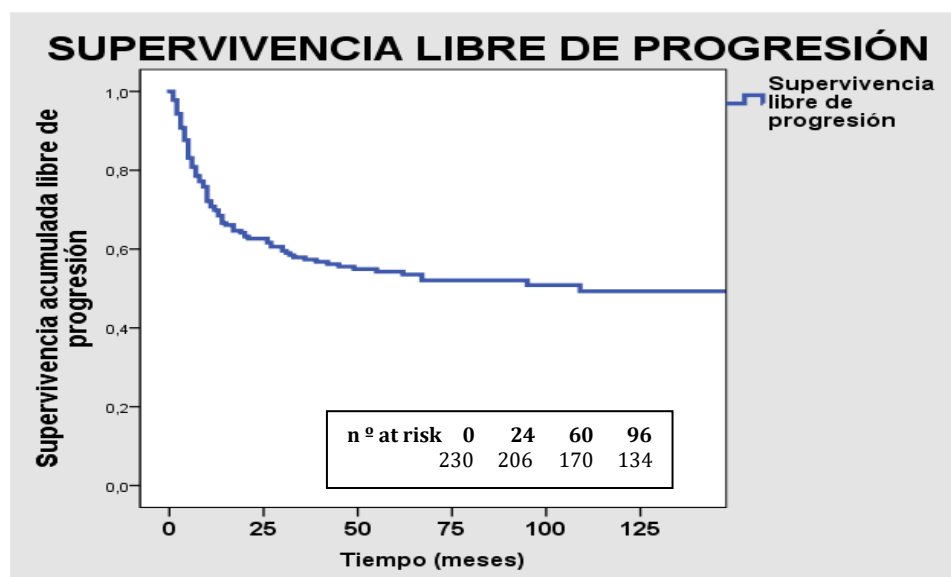


3.3. Supervivencia Libre de Progresión

De los 230 pacientes estudiados, 102 pacientes progresaron a lo largo del estudio, un 44,3% de nuestra muestra. Dentro de esta progresión, un 7% (16 pacientes) solo presentó recidiva local, un 18 % (42 pacientes) solo metástasis y un 19 % (44 pacientes) ambos tipos de progresión.

La supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 62%, a los 5 años de 54 % y a los 10 años del 49 % (Figura 48).

Figura 48. Supervivencia Libre de progresión de la serie.



3.4. Estudio de supervivencia en base a las diferentes variables

3.4.1. Datos asociados al paciente

3.4.1.1. Datos demográficos

3.4.1.1.1. Sexo

No se encontraron diferencias significativas en la Supervivencia en función del sexo (Tabla 13 y Figura 49-51).

Tabla 13. Asociación del sexo con la Supervivencia

SEXO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC 95%)	p	HR(IC 95%)	p	HR(IC 95%)	p
Hombre	1		1		1	
Mujer	1,34(0,74-2,43)	0,32	1,38 (0,69-2,76)	0,35	1,51 (0,81-2,83)	0,19
		p global: 0,32			p global: 0,37	p global: 0,21

Figura 49. Curva de supervivencia global en función del sexo

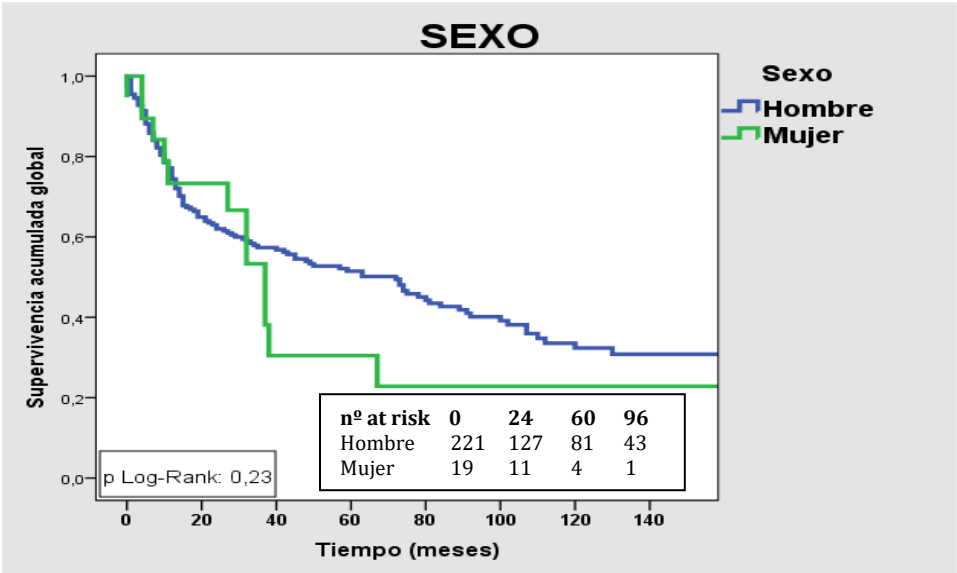


Figura 50. Curva de supervivencia cáncer específica en función del sexo

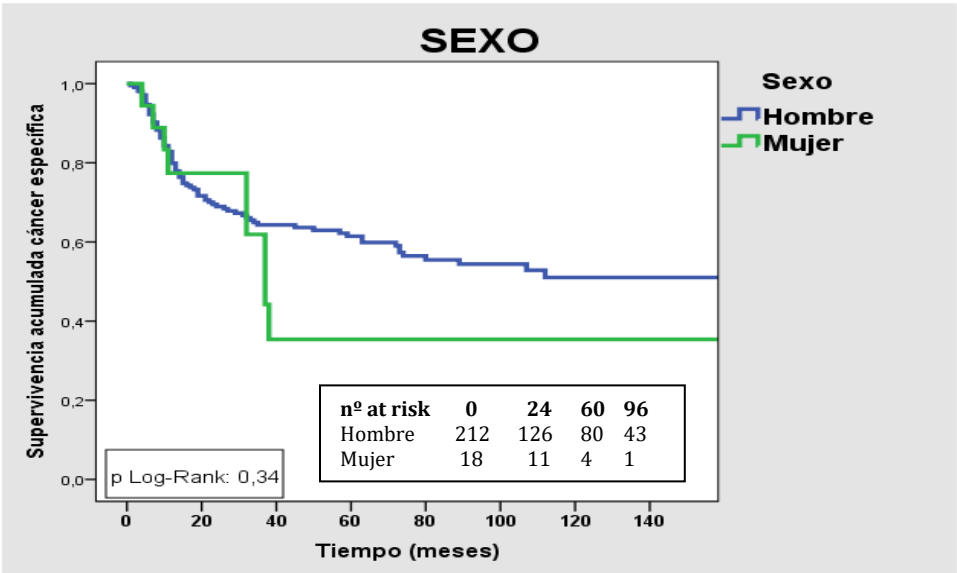
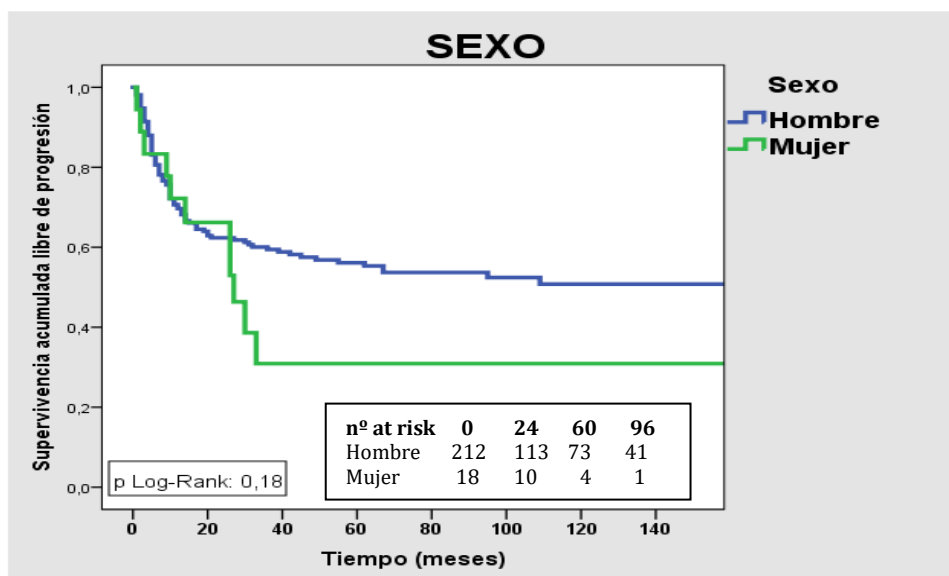


Figura 51. Curva de supervivencia libre de progresión en función del sexo



3.4.1.1.2. Edad

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG en función de la edad. Los pacientes con edad mayor o igual a 65 años presentaban una SG estadísticamente menor que aquellos pacientes más jóvenes. Este riesgo aumentaba con el aumento de la edad del paciente.

Esta variable sin embargo no influyó en la SCE ni en la SLP (Tabla 14 y Figura 52-54).

Tabla 14. Asociación edad y supervivencia.

EDAD						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC 95%)	p	HR(IC 95%)	p	HR (IC 95)	P
< 65 años	1		1		1	
65-75 años	1,71 (1,18-2,46)	<0,005	1,35 (0,87-2,10)	0,17	1,26 (0,83-1,93)	0,26
≥ 75 años	2,35 (1,43-3,87)	<0,005	1,69 (0,91-3,13)	0,09	1,59 (0,88-2,87)	0,12

p global: 0,00

p global: 0,18

p global: 0,26

Figura 52. Curva de Supervivencia global en función de la edad

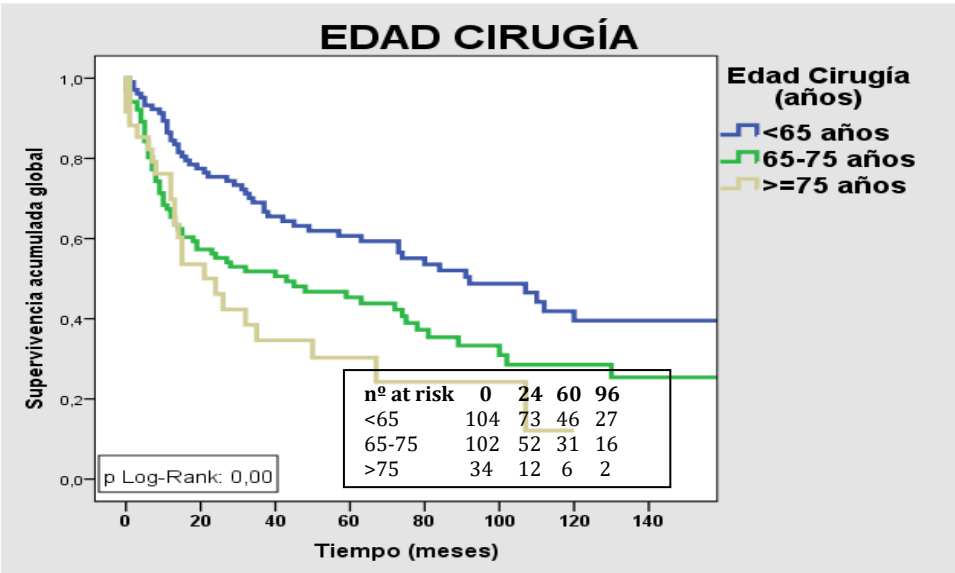


Figura 53. Curva de Supervivencia cáncer específica en función de la edad

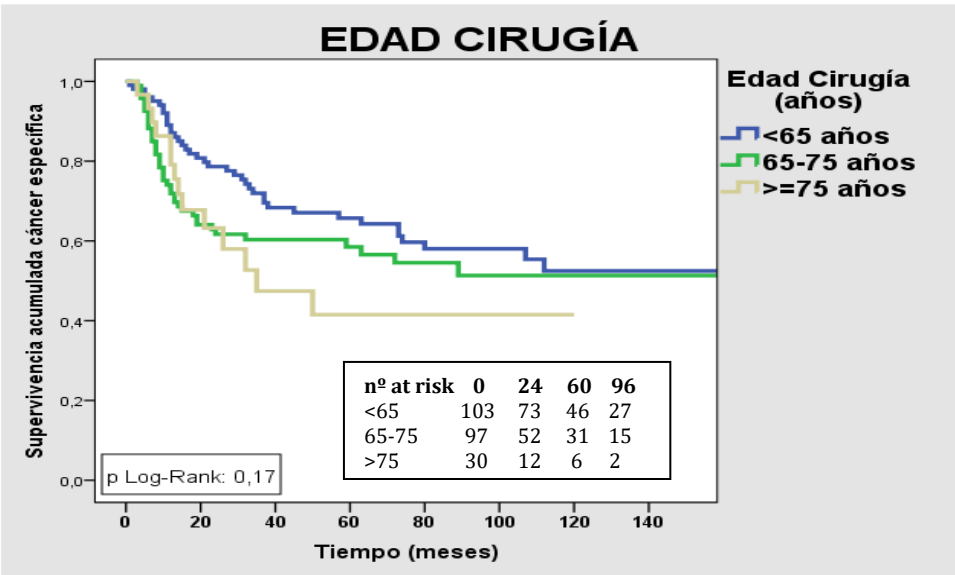
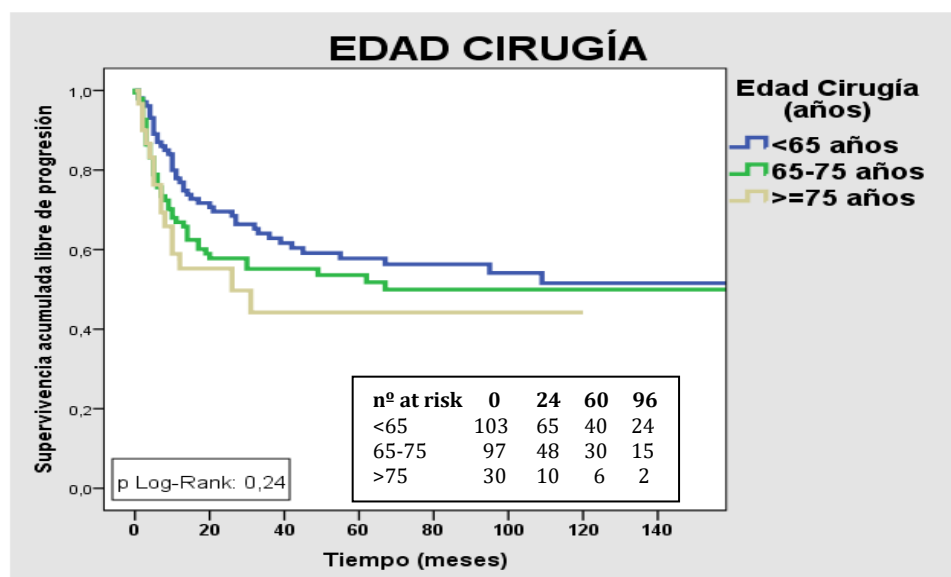


Figura 54. Curva de supervivencia libre de progresión en función de la edad.



3.4.1.2. Hábitos Tóxicos

3.4.1.2.1. Tabaco

No se encontraron diferencias significativas en la SG, SCE ni en la SLP de los fumadores respecto a los no fumadores (Tabla 15 y Figura 55-57).

Tabla 15. Asociación del tabaco con la Supervivencia

TABACO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	P
No	1		1		1	
Sí	0,73 (0,43-1,25)	0,25	0,61 (0,33-1,11)	0,11	0,56 (0,32-0,99)	0,04
Ex-fumador	0,73 (0,43-1,24)	0,25	0,61 (0,34-1,11)	0,11	0,56 (0,32-0,99)	0,04
p global: 0,51 p global: 0,26 p global: 0,13						

Figura 55. Curva de supervivencia global en función al hábito tabáquico

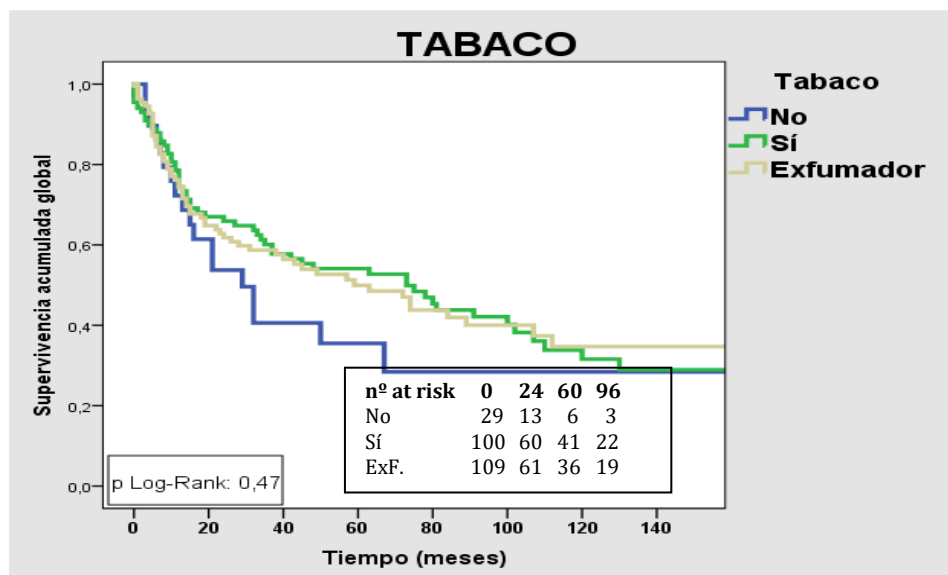


Figura 56. Curva de SCE en función al hábito tabáquico

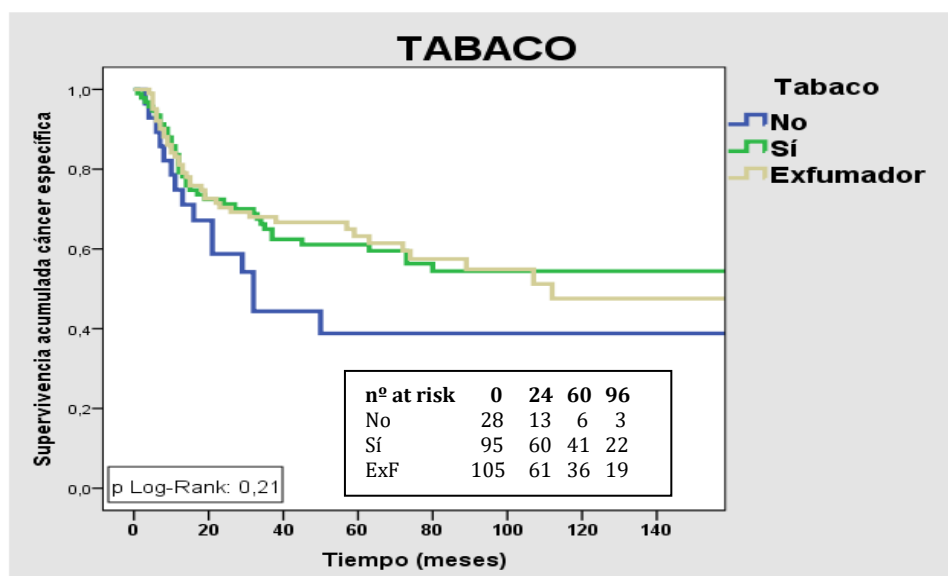
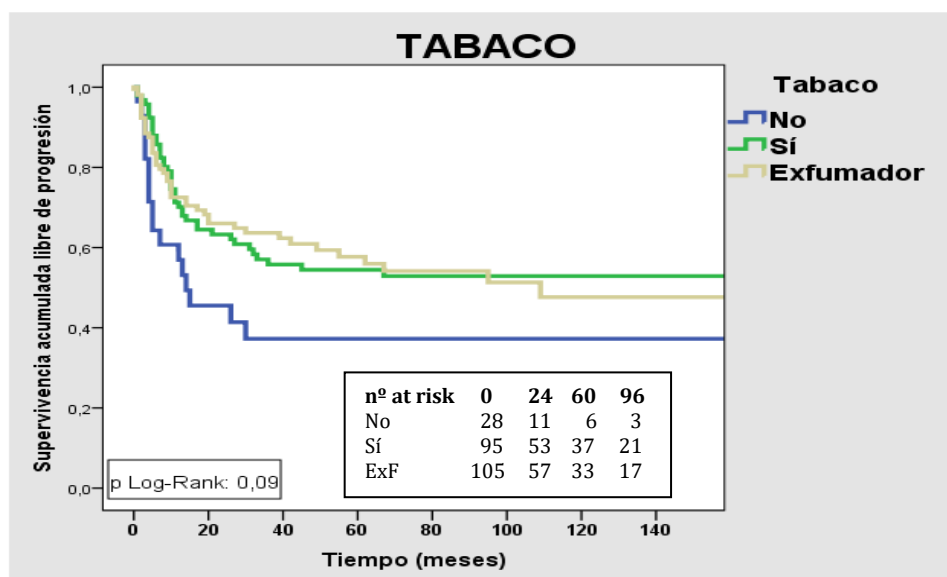


Figura 57. Curva de SLP en función al hábito tabáquico



3.4.1.3. Antecedentes médico-quirúrgicos

3.4.1.3.1. Índice de Masa Corporal

El IMC tiene una influencia en la supervivencia de forma estadísticamente significativa. El sobrepeso y la obesidad se comportaron como un factor protector en la supervivencia (Tabla 16 y Figura 58-60).

Tabla 16. Asociación del IMC con la Supervivencia

IMC						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	P	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
≤25	1		1		1	
Sobrepeso	0,49(0,33-0,74)	<0,05	0,42 (0,26-0,69)	<0,05	0,47 (0,29-0,76)	<0,05
Obesidad	0,60 (0,39-0,93)	<0,05	0,56 (0,33-0,94)	<0,05	0,55 (0,33-0,92)	<0,05

p global: 0,00

p global: 0,00

p global: 0,00

Figura 58. Curva de supervivencia global en base al IMC

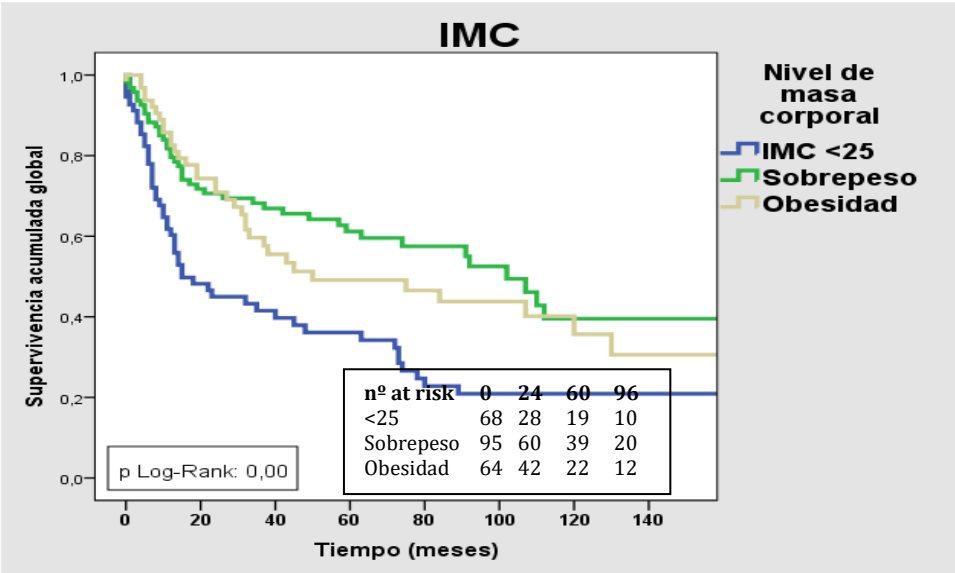


Figura 59. Curva de SCE en función del IMC.

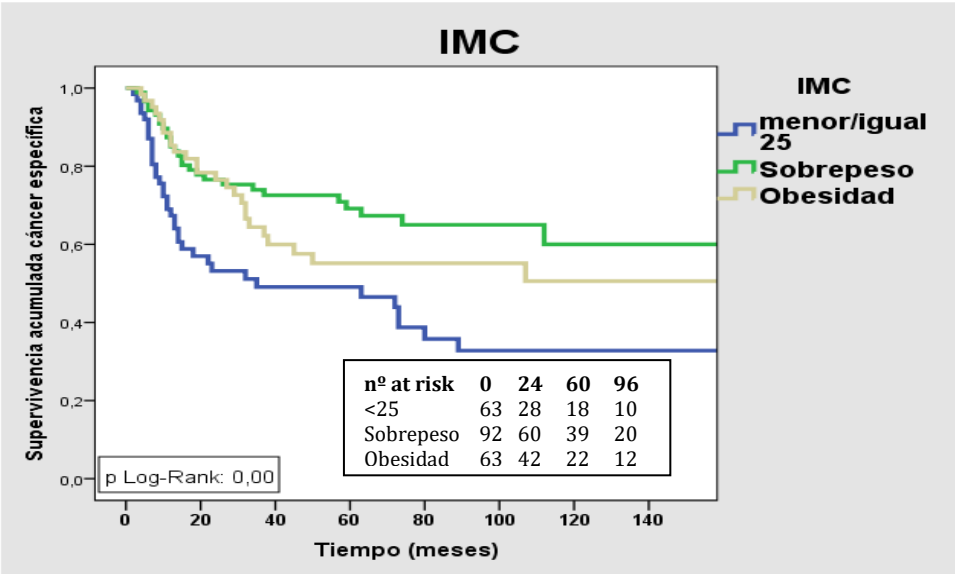
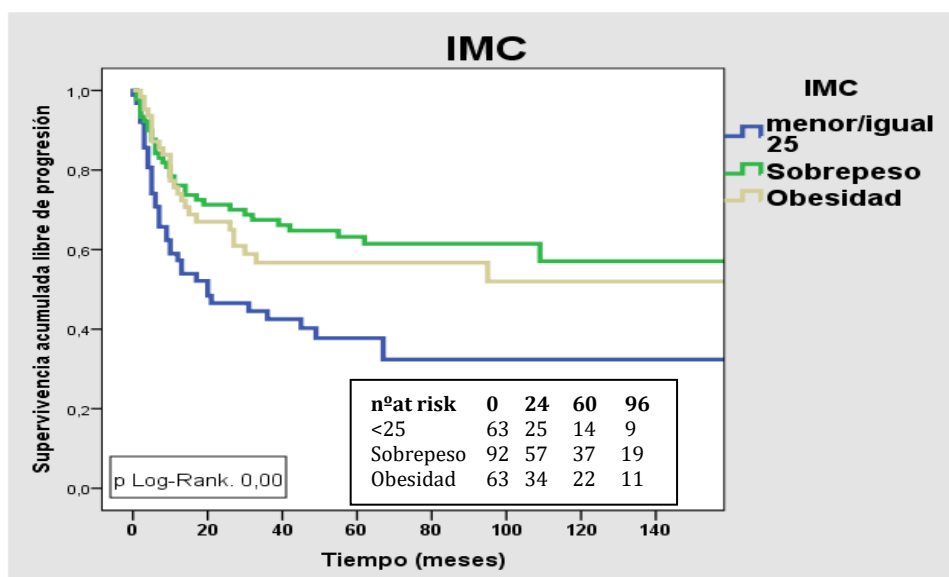


Figura 60. Curva de SLP en función del IMC.



3.4.1.3.2. Albúmina preoperatoria

Pacientes con valores de albúmina preoperatoria inferiores a 3,5 g/dl presentaban de forma significativa una peor SG,SCE y SLP, presentando más de 2 veces mayor riesgo de muerte y progresión de la enfermedad respecto al resto de pacientes (Tabla 17 y Figuras 61-63).

Tabla 17. Asociación albúmina con la Supervivencia

ALBÚMINA						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
≥ 3,5 g/dl	1		1		1	
< 3,5 g/dl	2,08 (1,40-3,09)	< 0,05	2,45 (1,54-3,88)	< 0,05	2,26 (1,45-3,52)	0,00

p global: 0,00

p global: 0,00

p global: 0,00

Figura 61. Curva de Supervivencia global en función de albúmina preoperatoria

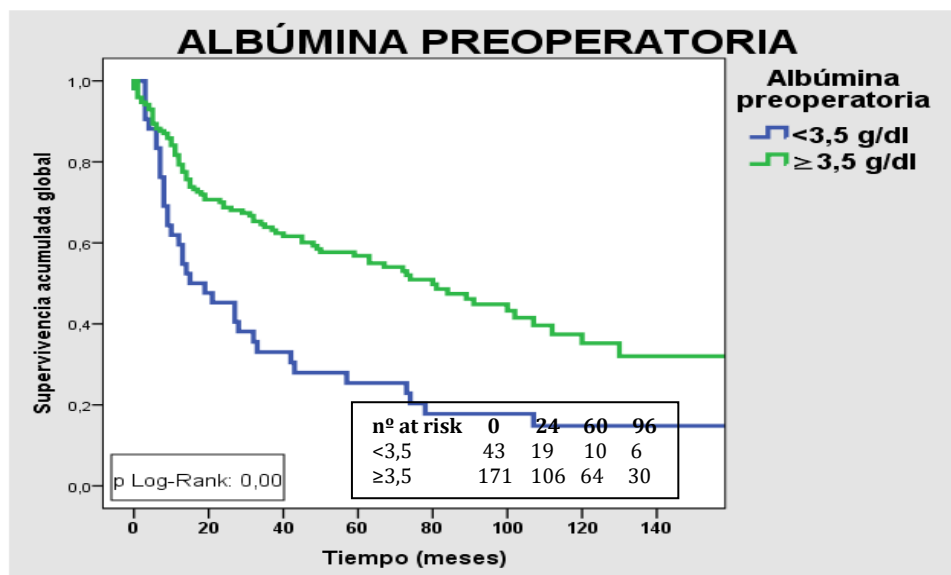


Figura 62. Curva de SCE en función de la albúmina preoperatoria

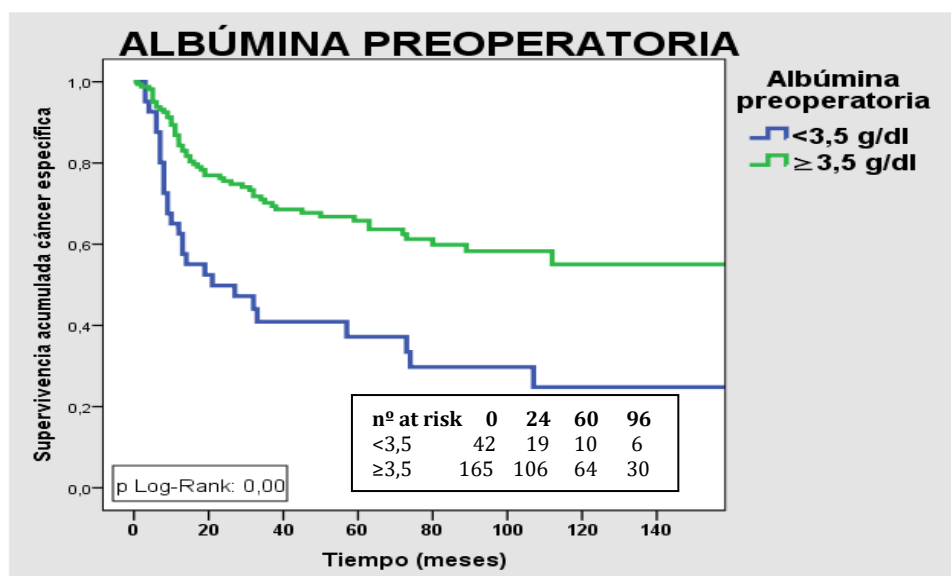
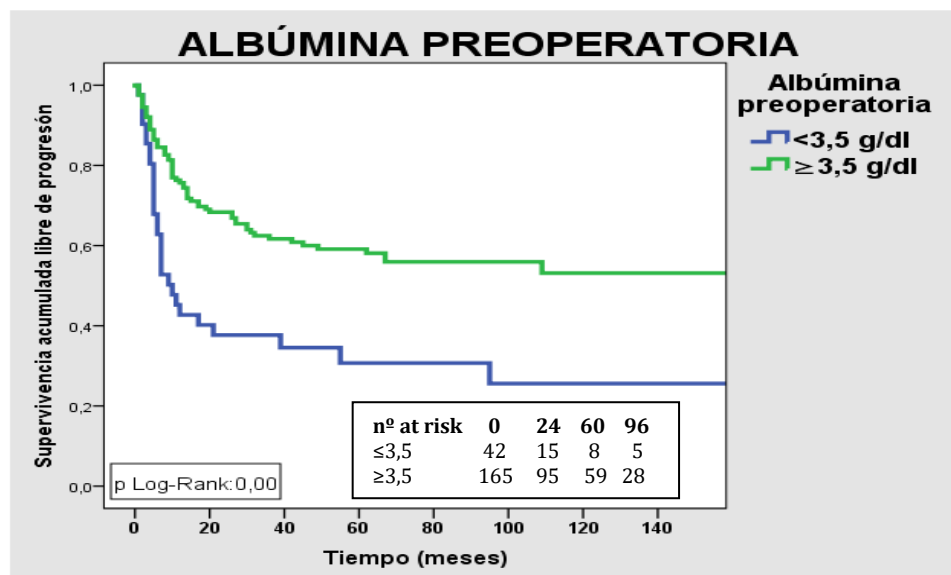


Figura 63. Curva de SLP en función de la albúmina preoperatoria.



3.4.1.3.3. Índice de Charlson

El Índice de Charlson influye en la SG de nuestra muestra de manera estadísticamente significativa, observándose una menor SG en aquellos pacientes con un índice mayor de 2.

El riesgo es aún mayor con un índice mayor de 5, con un riesgo de morir de 2,98 veces mayor en estos casos.

En el caso de la SCE y la SLP, aquellos pacientes con valores mayores o iguales a 6, indicando mayor comorbilidad, la supervivencia fue menor. Por el contrario, no se asoció a una menor SLP (Tabla 18 y Figuras 64-66).

Tabla 18. Asociación del Índice de Charlson con la Supervivencia

ÍNDICE DE CHARLSON						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
≤ 2	1		1		1	
3-5	1,82 (1,05-3,15)	<0,05	1,54 (0,81-2,94)	0,18	1,61 (0,87-2,98)	0,12
≥ 6	2,98 (1,61-5,50)	<0,05	2,34 (1,1-4,82)	<0,05	2,10 (1,04-4,23)	0,03
p global: 0,00			p global: 0,05		p global: 0,09	

Figura 64. Curva de supervivencia global en base al Índice de Charlson

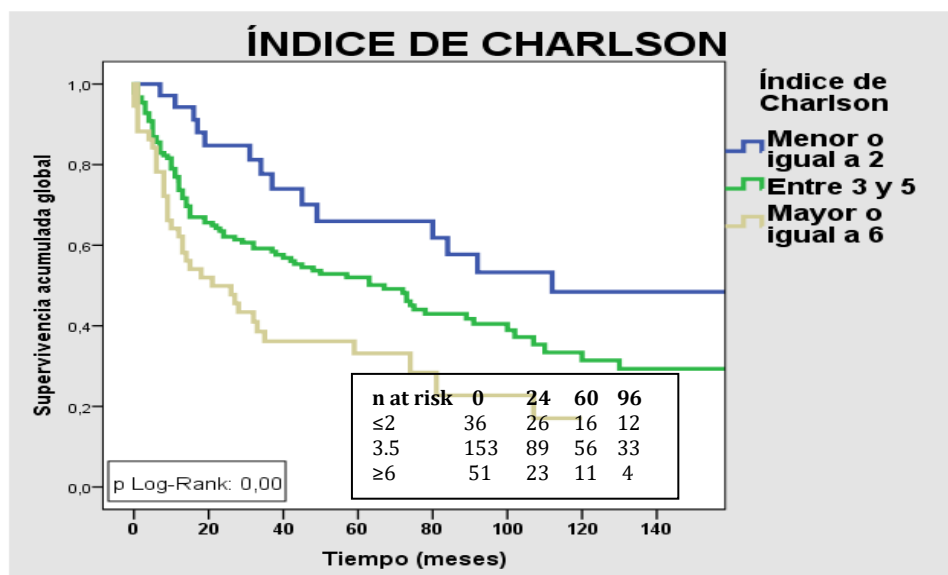


Figura 65. Curva de SCE en función del Índice de Charlson

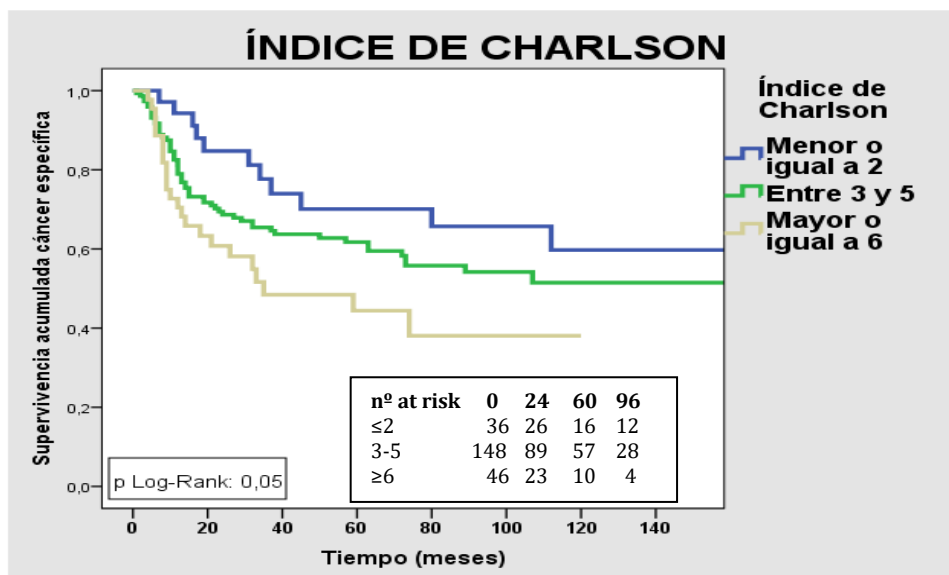
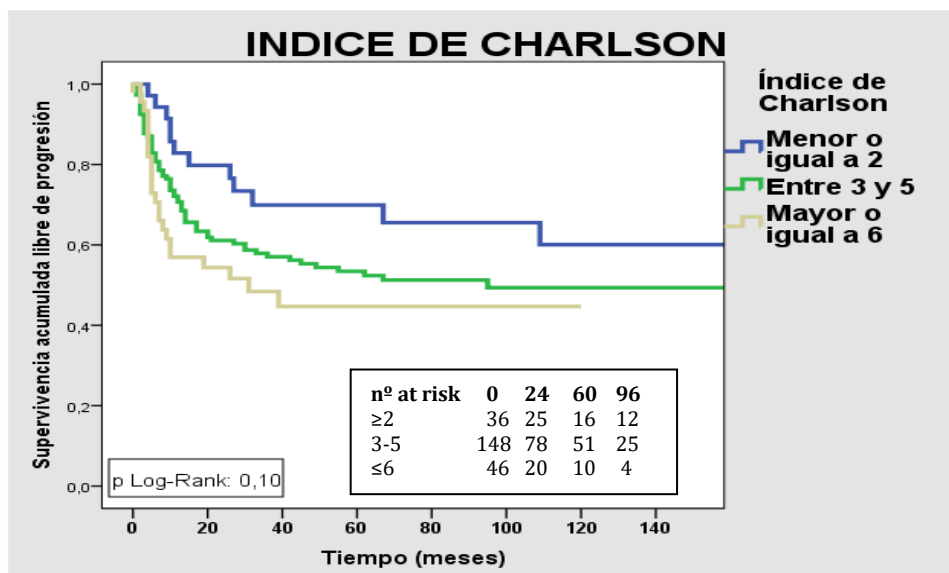


Figura 66. Curva de SLP en función del Índice de Charlson



3.4.1.3.4. ASA

El valor de ASA demostró influir en la SG de forma significativa, siendo menor la SG a medida que se aumentaba el ASA, salvo en el caso de ASA II, donde no existe una diferencia significativa respecto a los pacientes con ASA I. En los pacientes con ASA IV, el riesgo de morir era 4 veces mayor.

Sin embargo, no influyó en la SCE ni en la SLP (Tabla 19 y Figuras 67-69).

Tabla 19. Asociación ASA con la Supervivencia.

ASA						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC 95%)	p	HR IC 95%)	p
I	1		1		1	
II	2,43 (0,88-6,70)	0,084	1,99 (0,62-6,37)	0,24	2,27 (0,71-7,23)	0,16
III	3,95 (1,40-11,12)	< 0,05	2,75 (0,84-9,06)	0,09	3,20 (0,98-10,48)	0,05
IV	4,06 (1,00-16,42)	< 0,05	1,06 (0,11-10,20)	0,96	1,05 (0,11-10,13)	0,96
p global: 0,00			p global: 0,18		p global: 0,08	

Figura 67. Curva de SG en función del ASA

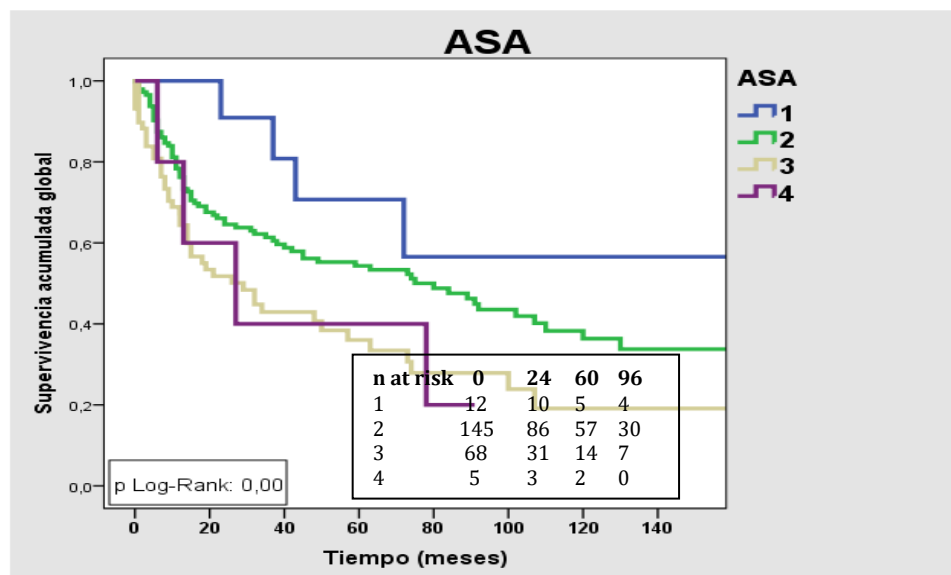


Figura 68. Curva de SCE en función del ASA.

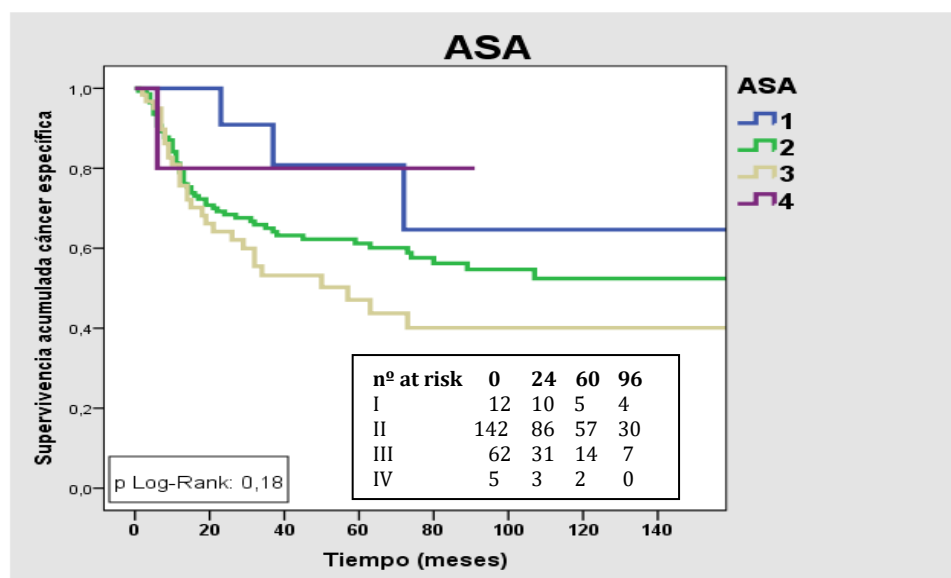
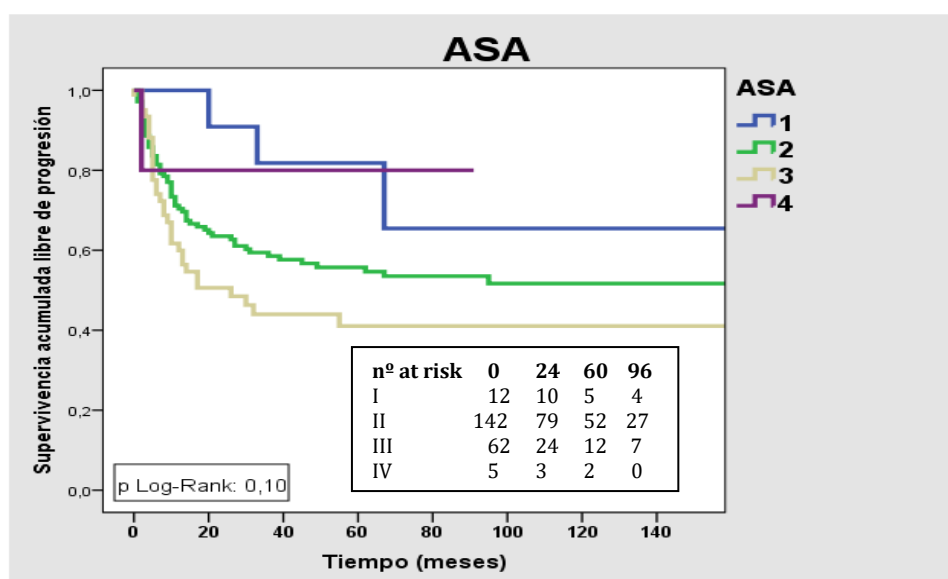


Figura 69. Curva de SLP en función del ASA



3.4.1.4. Estado general

3.4.1.4.1. Escala ECOG

Pacientes con valores igual o mayor de 1 en la escala ECOG presentaron una menor SG de forma estadísticamente significativa.

Sin embargo, ni la SCE ni la SLP se vieron afectadas de forma estadísticamente significativa por los diferentes valores de la escala ECOG (Tabla 20 y Figuras 70-72).

Tabla 20. Asociación ECOG con la Supervivencia.

ESCALA ECOG						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
0	1		1		1	
≥ 1	1,46 (1,03-2,09)	<0,05	1,23 (0,80-1,89)	0,34	1,12 (0,74-1,70)	0,56
p global: 0,03 p global: 0,34 p global: 0,57						

Figura 70. Curva de Supervivencia global en base a la Escala ECOG

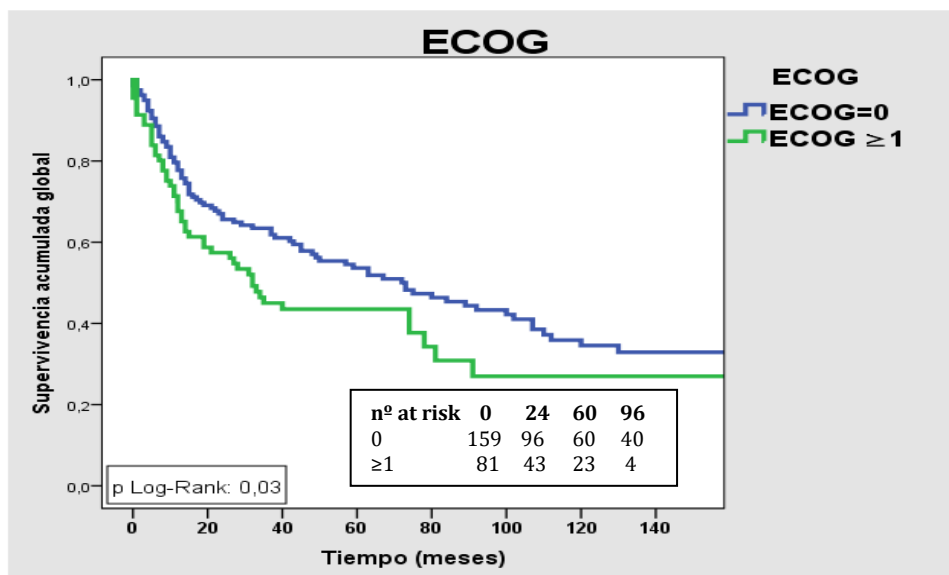


Figura 71. Curva SCE en función de la Escala ECOG

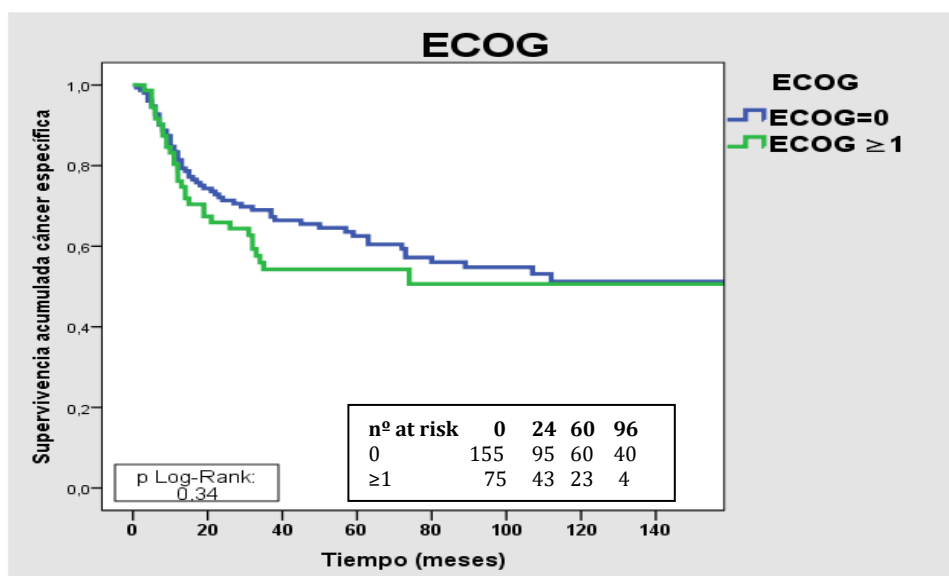
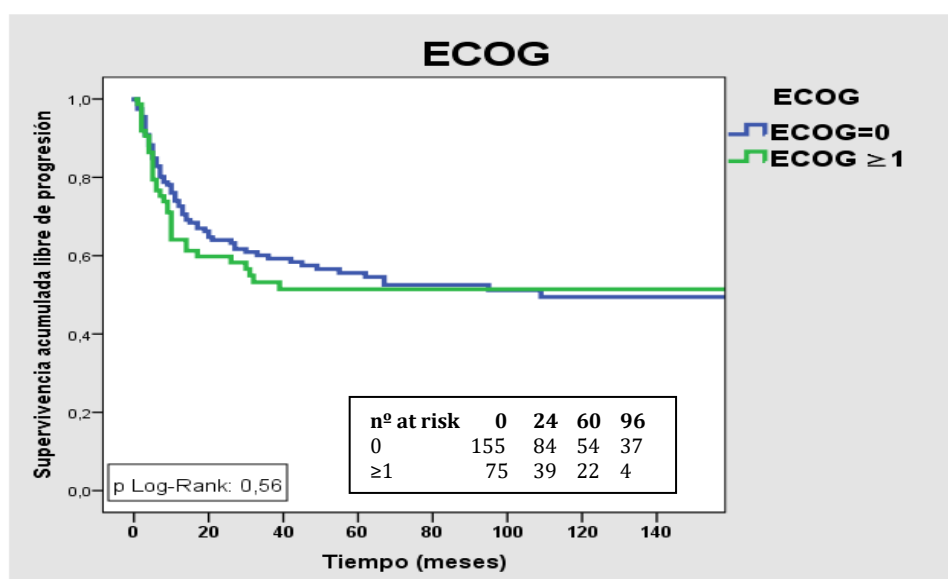


Figura 72. Curva de SLP en función de la Escala ECOG



3.4.1.4.2. Escala Karnofsky

La Escala de Karnofsky influye en la SG de forma estadísticamente significativa.

Agrupando los valores, los pacientes con Karnofsky de 80-90 presentaban un riesgo de muerte mayor que aquellos con valores de 100 de forma significativa, mientras que no fueron estadísticamente significativas las diferencias con los pacientes con valores de 50-70.

Los diferentes valores de la escala Karnofsky no afectaron a la SCE ni a la SLP (Tabla 21 y Figuras 73-75).

Tabla 21. Asociación Karnofsky con la Supervivencia

ESCALA KARNOFSKY						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
100	1		1		1	
80-90	1,57 (1,11-2,24)	0,01	1,32 (0,86-2,02)	0,19	1,25 (0,35-1,81)	0,26
50-70	0,72 (0,22-2,28)	0,57	0,29 (0,41-2,16)	0,23	0,25 (0,35-1,81)	0,17
p global: 0,02			p global: 0,11		p global: 0,09	

Figura 73. Curva de SG en base a la Escala de Karnofsky

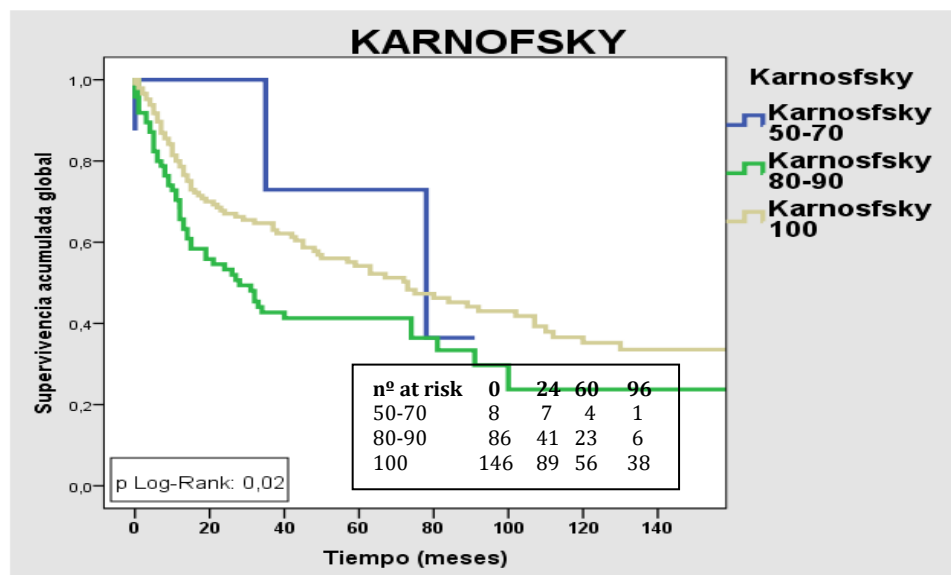


Figura 74. Curva de SCE en función a la Escala de Karnofsky

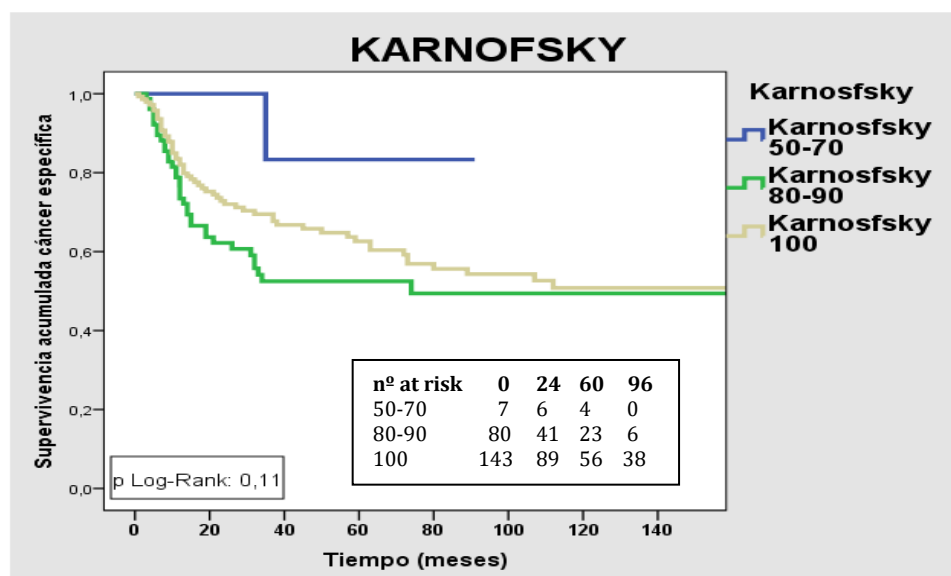
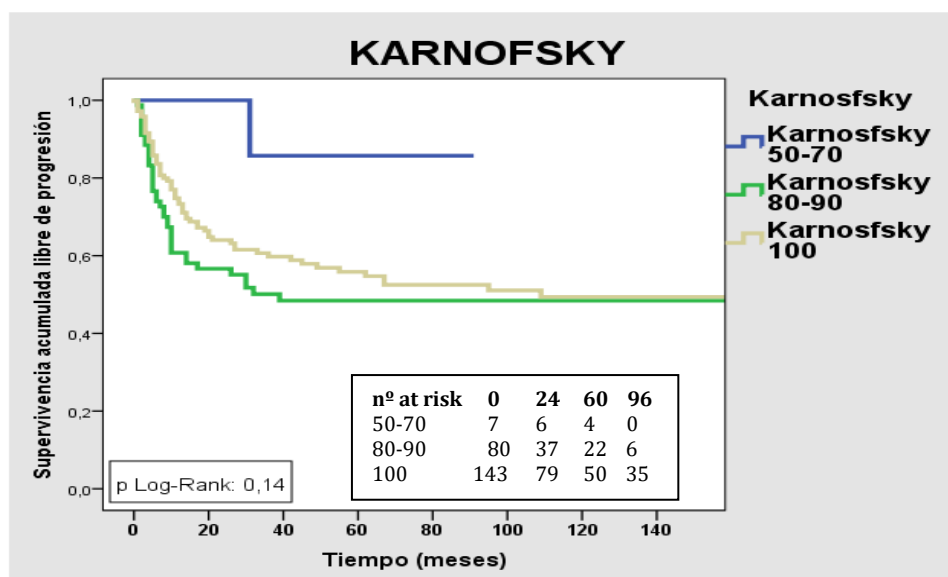


Figura 75. Curva de SLP en función a la Escala Karnofsky



3.4.2. Datos asociados al tumor

3.4.2.1. Antecedentes de carcinoma vesical

3.4.2.1.1. RTU vesical previa

El hecho de haber presentado RTU de tumores vesicales previas no influyó en la SG, SCE ni SLP de nuestra muestra (Tabla 22 y Figuras 76-78).

Tabla 22. Asociación RTU vesical previa y supervivencia.

ANTECEDENTES RTU _v						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	0,73 (0,50-1,08)	0,11	0,72 (0,44-1,16)	0,18	0,73 (0,46-1,15)	0,18
		p global: 0,11			p global: 0,00	p global: 0,10

Figura 76. Curva de SG en función de antecedentes de RTUv

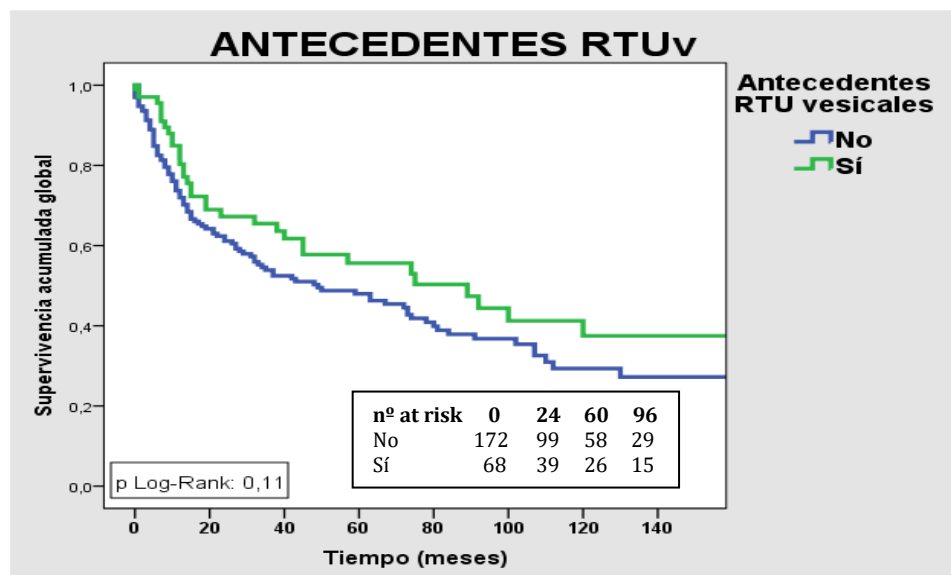


Figura 77. Curva de SCE en función de RTU vesicales previas.

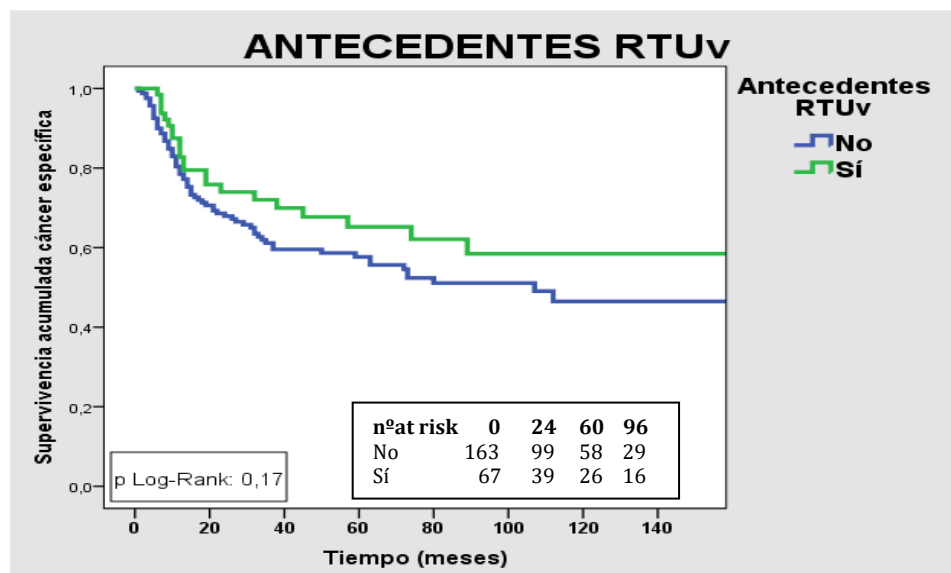
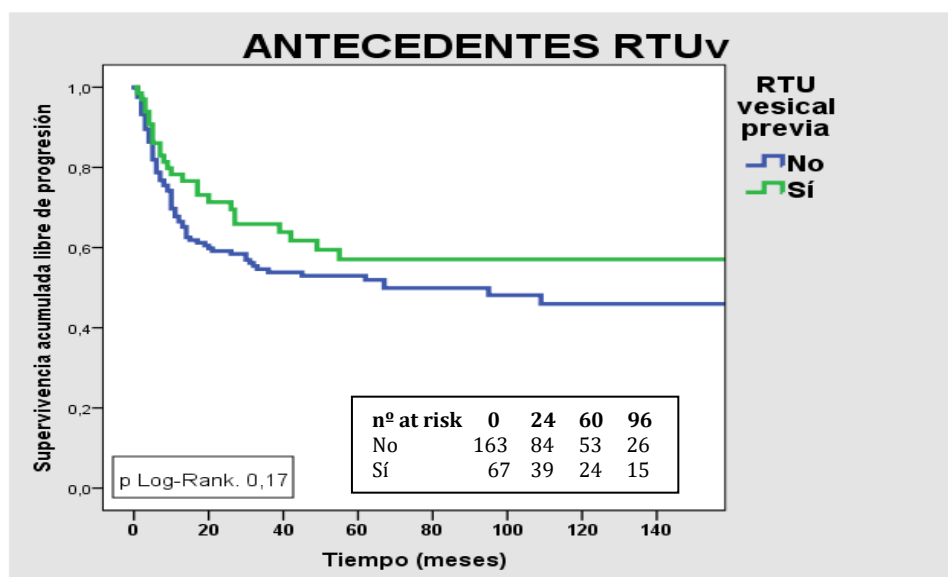


Figura 78. Curva de SLP en función de los antecedentes de RTUV.



3.4.2.1.2. Instilaciones vesicales previas

Los pacientes que habían sido tratados mediante instilaciones vesicales, ya sea con inmunoterapia o quimioterapia, no presentaron una peor supervivencia respecto al resto de pacientes (Tabla 23 y Figuras 79-81).

Tabla 23. Asociación Instilaciones vesicales y Supervivencia.

INSTILACIONES PREVIAS						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC 95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
MMC	0,50(0,23-1,08)	0,07	0,59 (0,24-1,46)	0,25	0,53 (0,21-1,32)	0,17
BCG	0,62(0,33-1,15)	0,13	0,66 (0,32-1,37)	0,27	0,67 (0,33-1,33)	0,25
Otras	0,00(0,00-6,54)	0,96	0,00 (0,00-7,11)	0,96	0,78 (0,10-5,65)	0,81
MMC+ BCG	0,96(0,30-3,03)	0,94	0,50 (0,70-3,63)	0,49	0,45 (0,06-3,26)	0,43
		p global: 0,07			p global: 0,29	p global: 0,41

Figura 79. Curva de SG en función de instilaciones vesicales previas

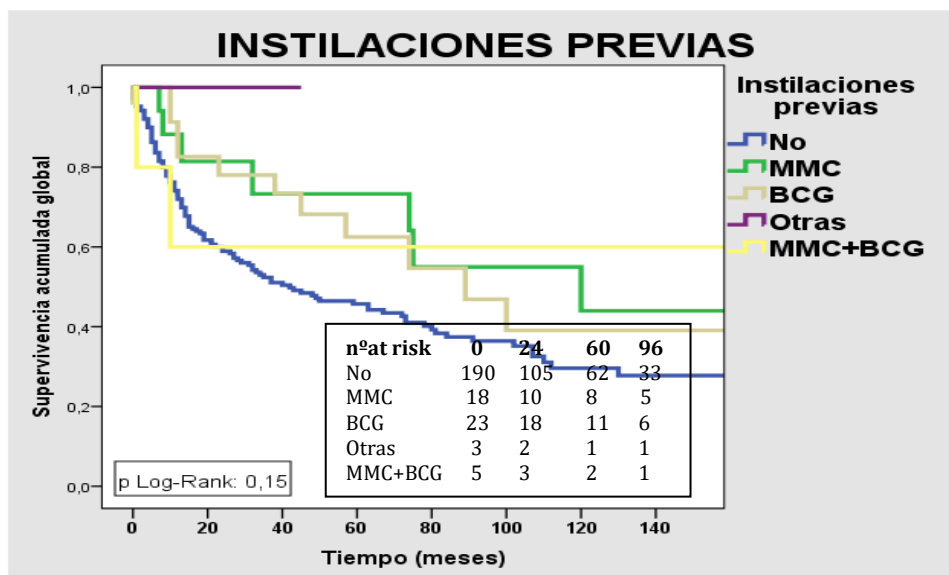


Figura 80. Curva de SCE en función de antecedentes de instilaciones vesicales.

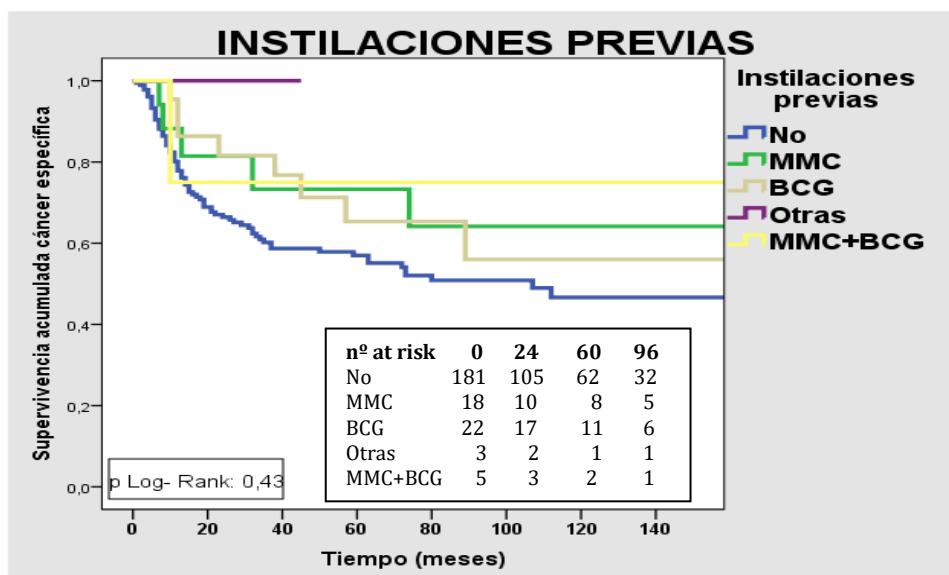
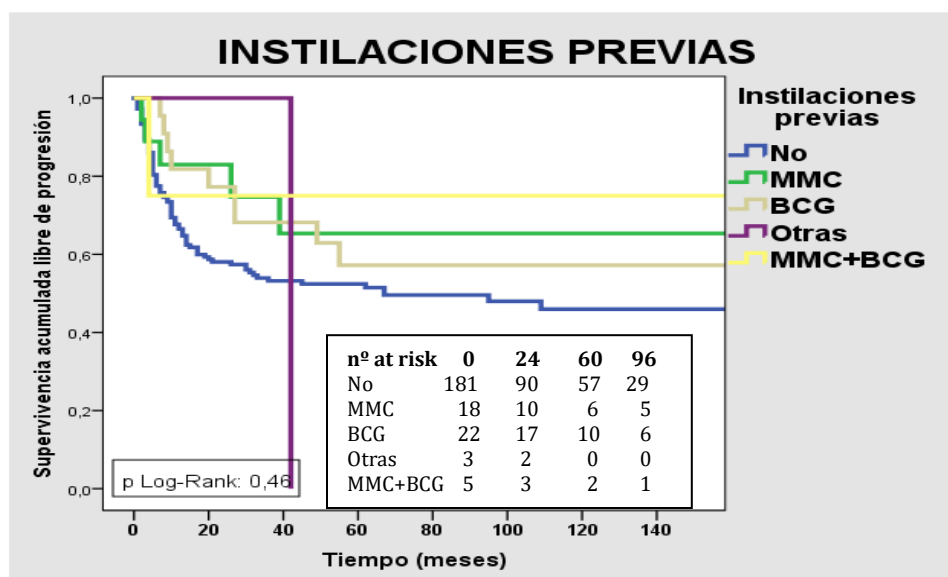


Figura 81. Curva de SLP en función de las intilaciones previas



3.4.2.2. Características del tumor previo a la cistectomía

3.4.2.2.1. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral se asocia a una peor SG de manera estadísticamente significativa. Agrupando el tamaño tumoral en menor o mayor de 3 cm, el grupo con un tamaño mayor o igual a 3 cm presentaba una peor supervivencia.

Estos pacientes presentaron hasta 2 veces más riesgo de progresión que aquellos con tumores más pequeños en la SLP (Tabla 24 y Figuras 82-84).

Tabla 24. Asociación tamaño tumoral y Supervivencia

TAMAÑO TUMORAL						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
< 3cm	1		1		1	
≥ 3 cm	1,43 (1,00-2,05)	<0,05	1,91 (1,21-3,02)	<0,05	2,15 (1,38-3,34)	0,00
p global: 0,04			p global: 0,00		p global: 0,00	

Figura 82. Curva de supervivencia global según tamaño tumoral

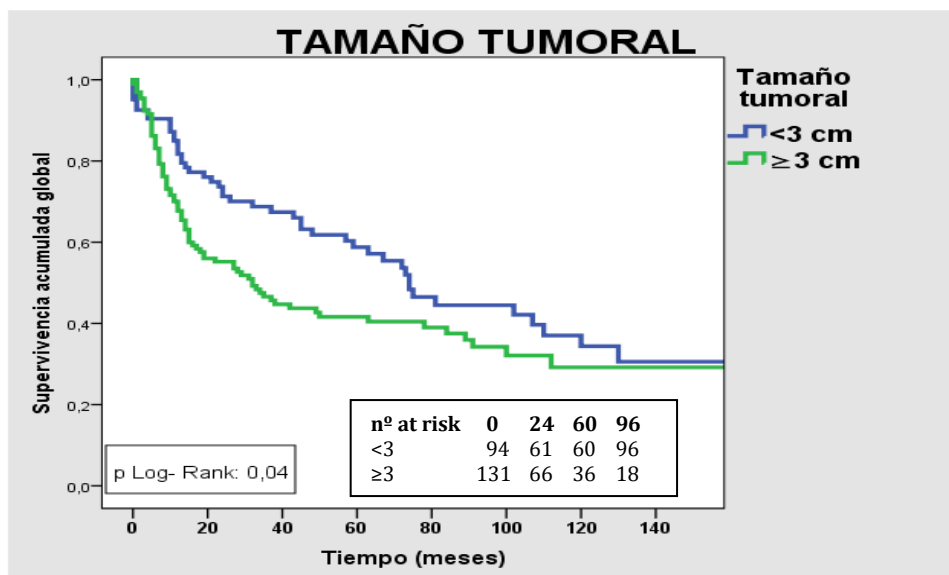


Figura 83. Curva de SCE en función del tamaño tumoral

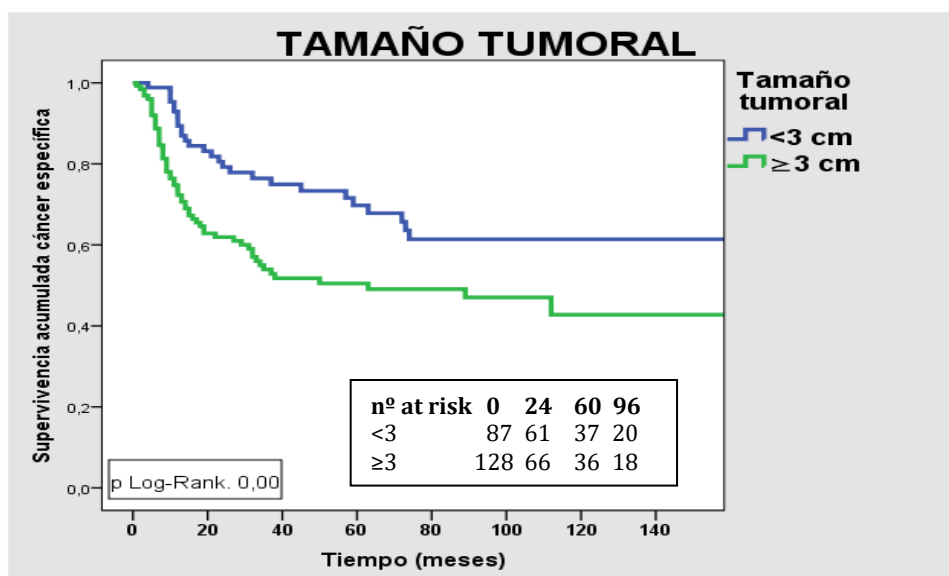
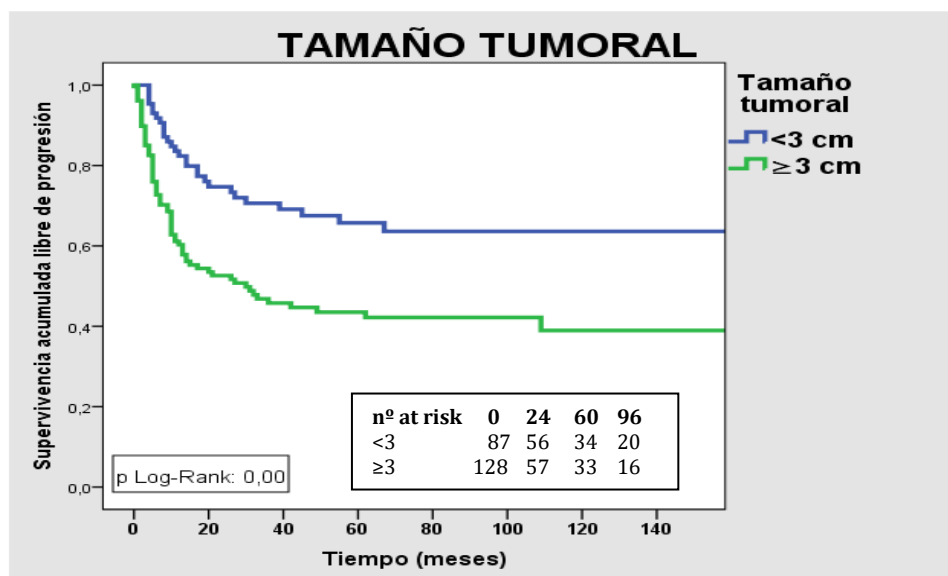


Figura 84. Curva de SLP en función al tamaño tumoral



3.4.2.2.2. Multiplicidad tumoral

Los tumores múltiples presentaron peor supervivencia en nuestra serie de forma estadísticamente significativa (Tabla 25 y Figura 85-87).

Tabla 25. Asociación tumores múltiples y Supervivencia.

MULTIPLICIDAD						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95 %)	p	HR(IC 95%)	p	HR IC 95%)	p
T. Único	1		1		1	
T. Múltiple	1,66(1,18-2,33)	< 0,05	1,84 (1,21-2,80)	< 0,05	1,75 (1,18-2,61)	0,00
p global: 0,03			p global: 0,00		p global: 0,00	

Figura 85. Curva de SG en base al número de tumores

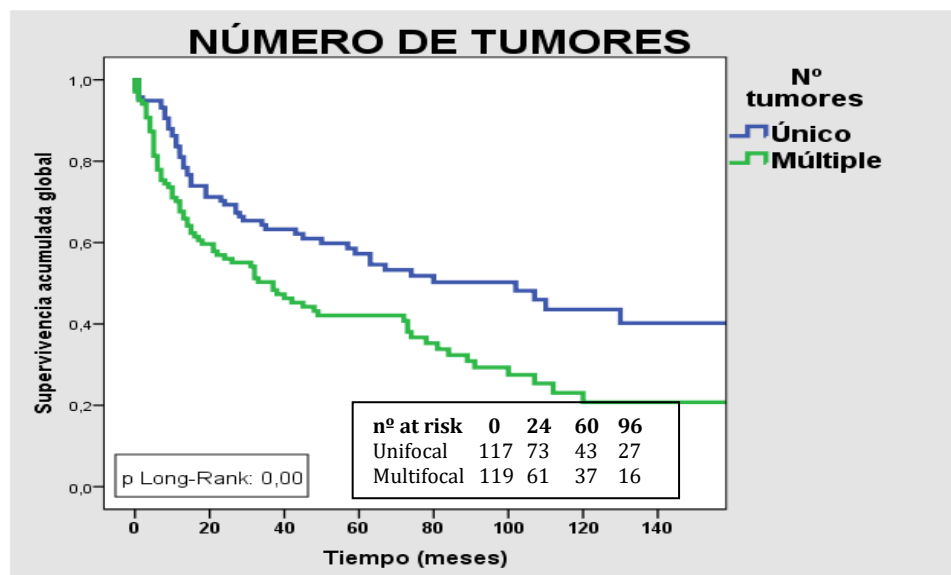


Figura 86. Curva de SCE en relación al número de tumores

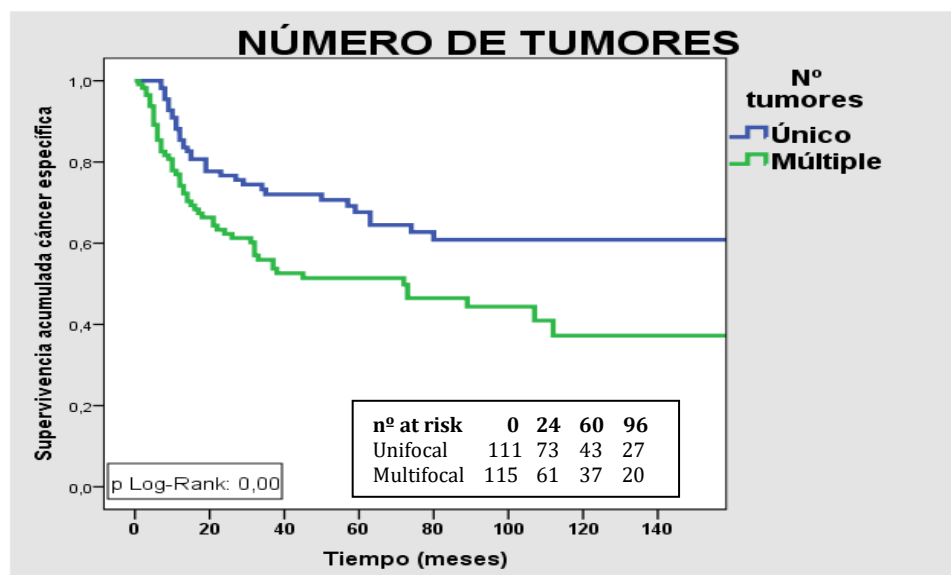
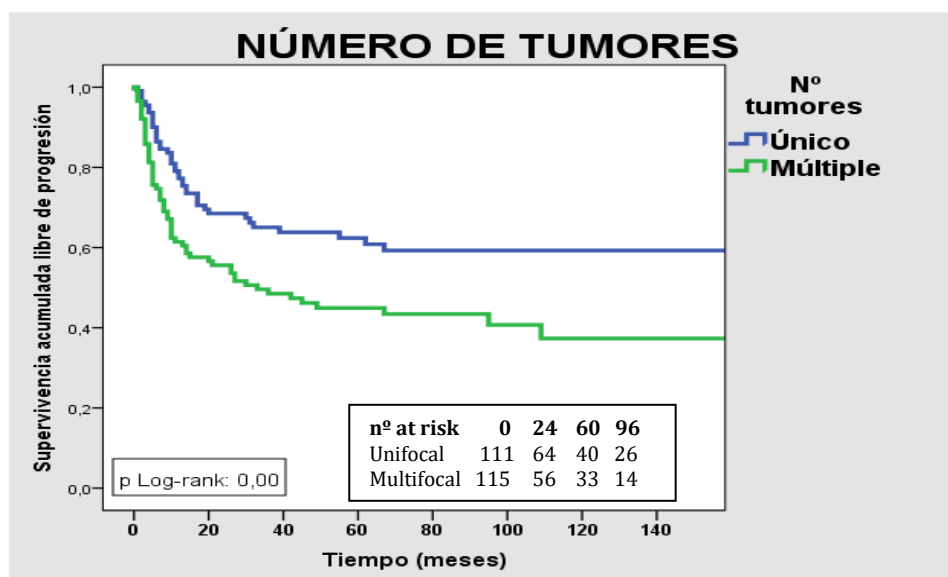


Figura 87. Curva de SLP en función del número de tumores



3.4.2.2.3. Hidronefrosis

La presencia de hidronefrosis previa a la cistectomía se relaciona de manera significativa con la SG.

Aquellos pacientes con dilatación ureteral o pielocalicial presentaban un riesgo de mortalidad 1,79 veces mayor que el grupo sin dilatación.

De la misma forma, también se asoció con la SCE y la SLP, siendo el riesgo de mortalidad 2 veces mayor en estos pacientes (Tabla 26 y Figuras 88-90).

Tabla 26. Asociación hidronefrosis y Supervivencia

HIDRONEFROSIS						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	1,79 (1,28-2,52)	< 0,05	2,08 (1,38-3,13)	< 0,05	1,95 (1,32-2,89)	0,00
		p global: 0,00			p global: 0,00	

Figura 88. Curva de SG en función a la hidronefrosis

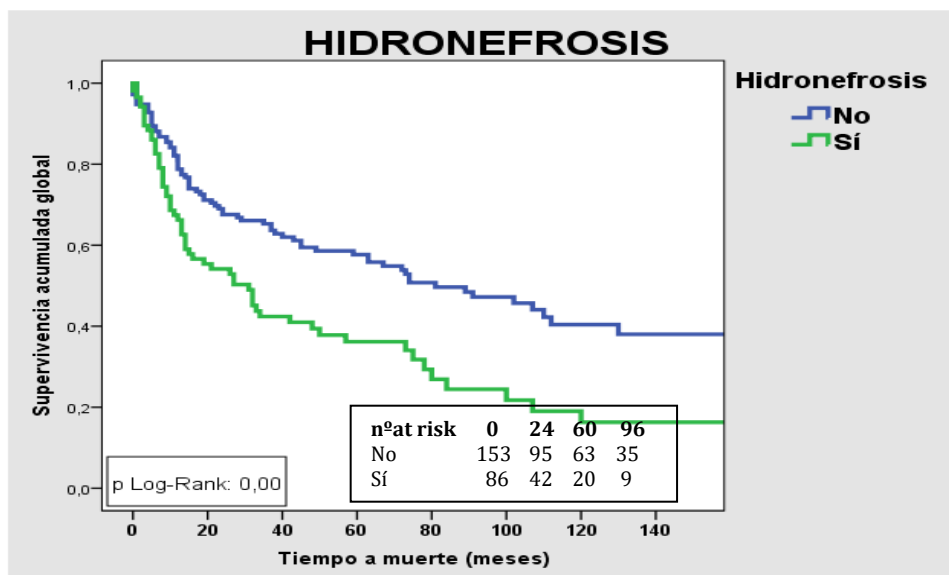


Figura 89. Curva de SCE en función de la hidronefrosis al diagnóstico

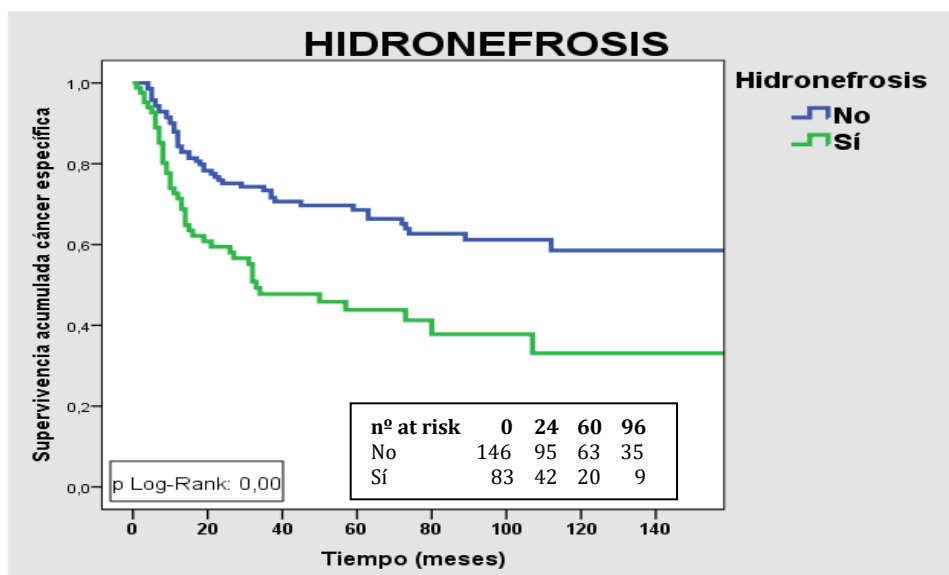
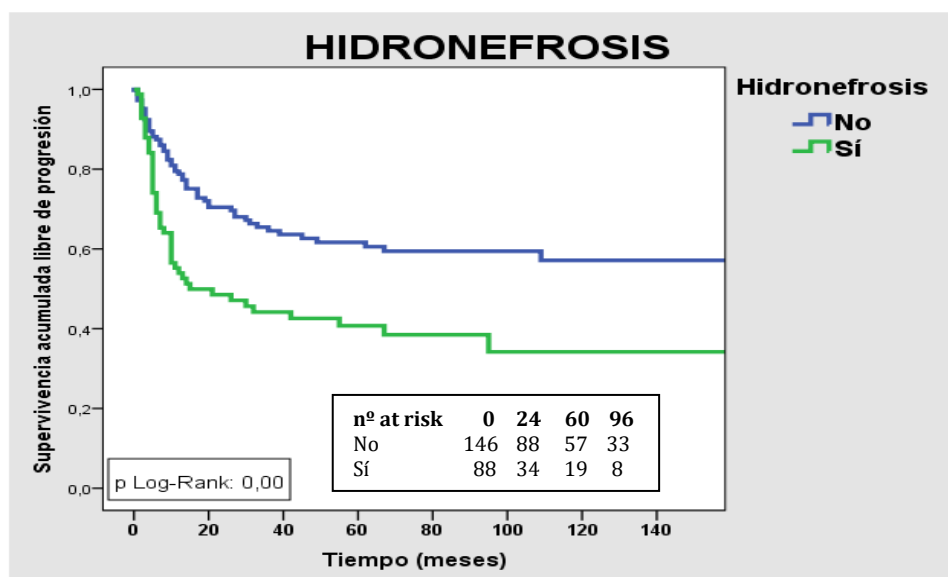


Figura 90. Curva de SLP en función de la hidronefrosis al diagnóstico



3.4.2.2.4. Citología de orina

Pacientes con la citología sospechosa o positiva presentaban peor SG, siendo ligeramente peor la supervivencia en aquellos con citología positiva que sospechosa.

No se comportó como un factor predictivo negativo en la SCE ni en la SLP (Tabla 27 y Figuras 91-93).

Tabla 27. Asociación citología de orina y Supervivencia

CITOLOGÍA DE ORINA						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC 95%)	p	HR IC 95%)	p
Negativa	1		1		1	
Positiva	1,98 (1,18-3,34)	<0,05	1,38 (0,76-2,49)	0,27	1,28 (0,73-2,25)	0,38
Sospechosa	1,88(1,00-3,53)	<0,05	1,58 (0,79-3,14)	0,19	1,46 (0,75-2,86)	0,26

p global: 0,02

p global: 0,37

p global: 0,49

Figura 91. Curva de SG en base a la citología de orina

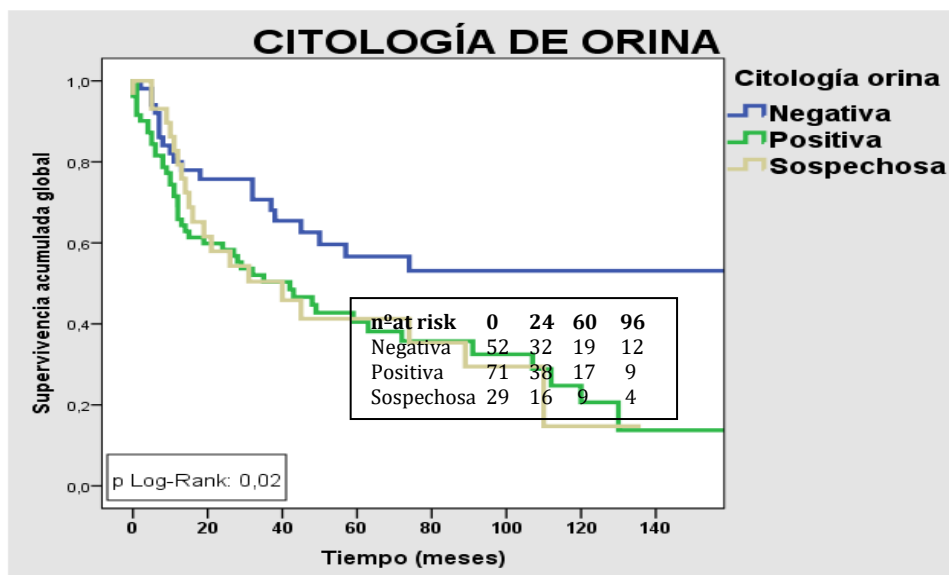


Figura 92. Curva de SCE en función de la citología de orina

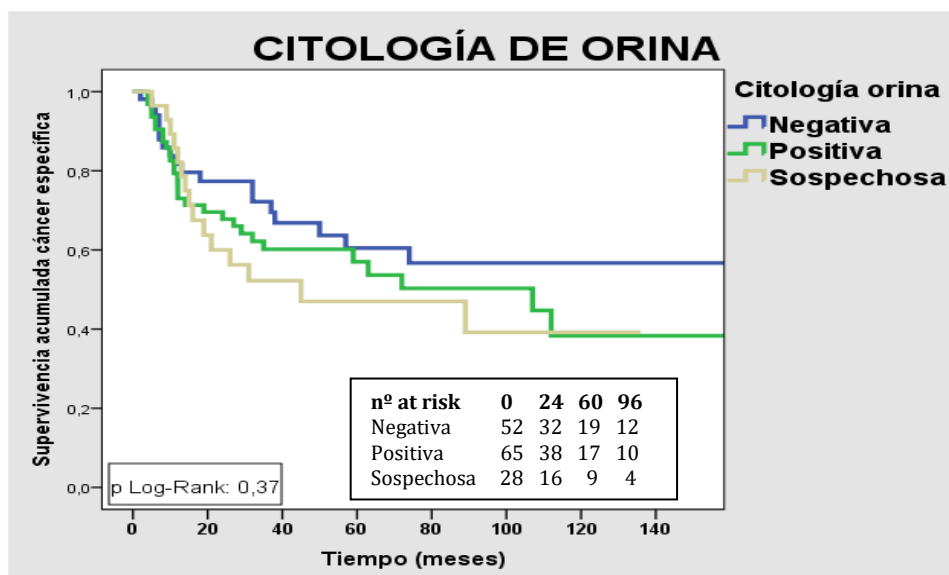
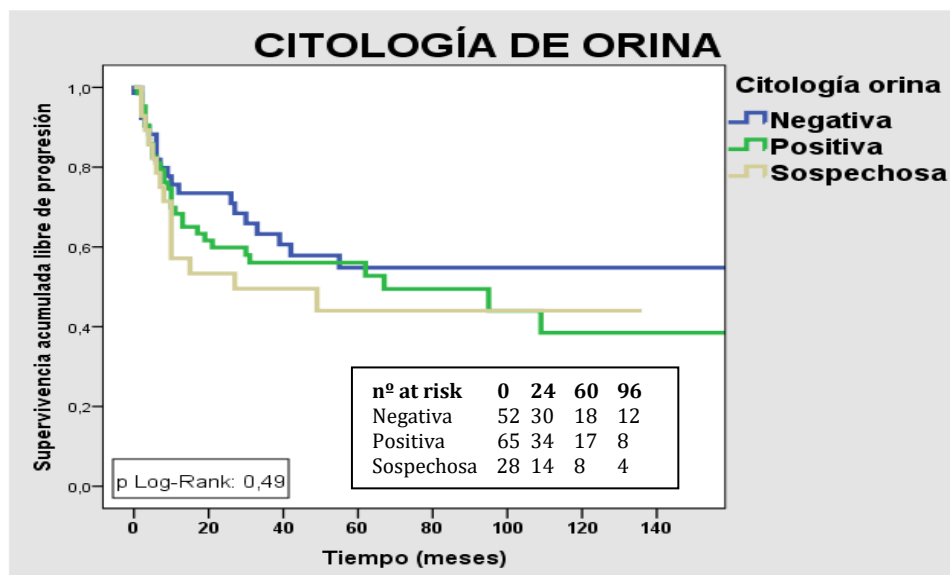


Figura 93. Curva de SLP en función a la citología de orina



3.4.2.3. Datos asociados al tumor tras la cistectomía

3.4.2.3.1. Tipo de derivación

El tipo de derivación influye de manera estadísticamente significativa si valoramos la derivación continente respecto a la ileostomía cutánea, siendo mejor la SG, SCE y la SLP en el caso de las derivaciones continentes.

El resto de derivaciones no presentaron una menor supervivencia (Tabla 28 y Figuras 94-96).

Tabla 28. Asociación tipo de derivación y Supervivencia.

TIPO DE DERIVACIÓN						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
Ileostomía Cutánea	1		1		1	
Derivación continente	0,53 (0,37-0,75)	0,00	0,55 (0,36-0,85)	<0,05	0,63 (0,42-0,94)	<0,05
Ureterostomía cutánea	0,71 (0,28-1,83)	0,48	1,07 (0,38-2,95)	0,89	1,67 (0,60-4,63)	0,31
No derivación	0,00 (0,00-7,23)	0,95	0,00 (0,00-5,53)	0,96	0,00 (0,00-7,29)	0,96
		p global: 0,00			p global: 0,03	p global: 0,04

Figura 94. Curva de supervivencia global en base a la derivación urinaria

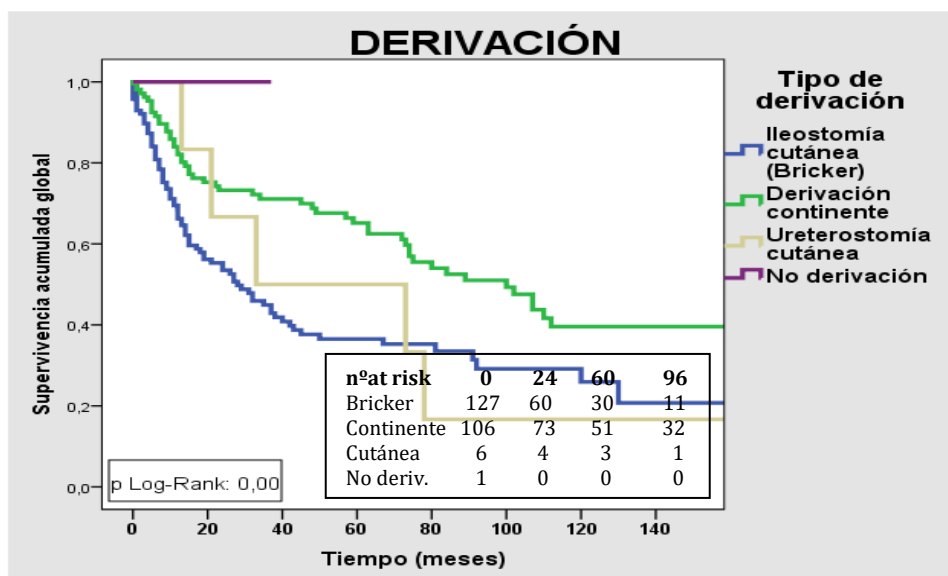


Figura 95. Curva de SCE en función de la derivación urinaria

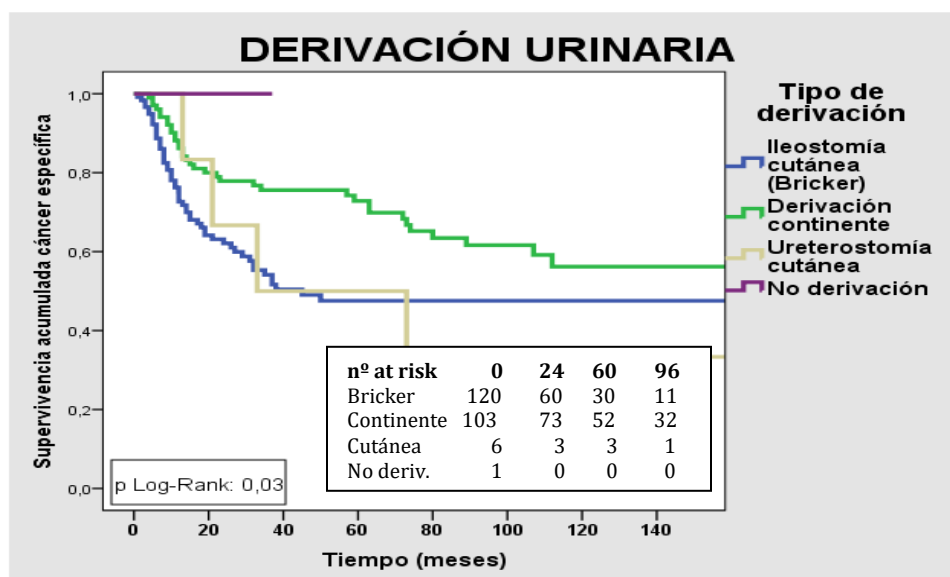
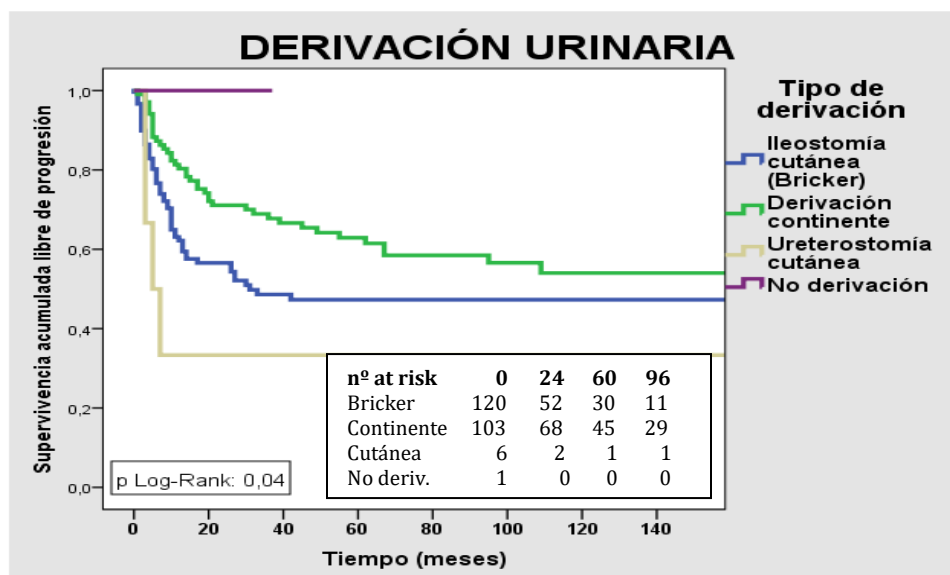


Figura 96. Curva de SLP en función de la derivación urinaria



3.4.2.3.2. Histología

La histología de la pieza de la CR no afecta a la supervivencia de una manera estadísticamente significativa (Tabla 29 y Figuras 97-99).

Tabla 29. Asociación histología y Supervivencia

HISTOLOGÍA						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
Transicional		1		1		1
Adenocarcinoma	1,29 (0,41-4,08)	0,65	1,69(0,53-5,37)	0,36	1,81(0,57-5,72)	0,31
C. Células escamosas	0,50 (0,07-3,63)	0,49	0,00 (0,00-1,22)	0,96	0,00(0,00-4,32)	0,95
Otro	1,02(0,32-3,20)	0,96	0,50(0,07-3,69)	0,50	0,50(0,07-3,64)	0,50
p global: 0,85 p global: 0,44 p global: 0,24						

Figura 97. Curva de SG en relación a la histología

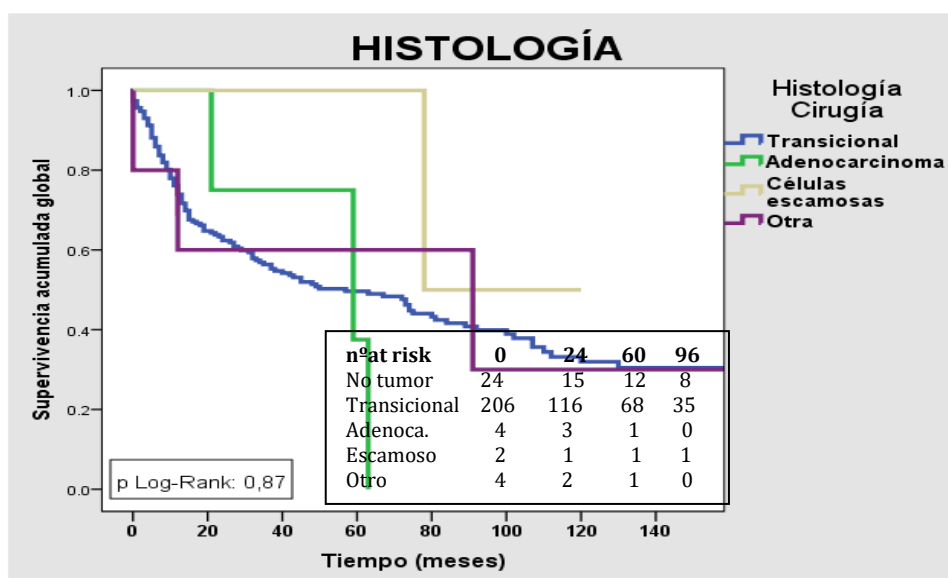


Figura 98. Curva de SCE en relación a la histología

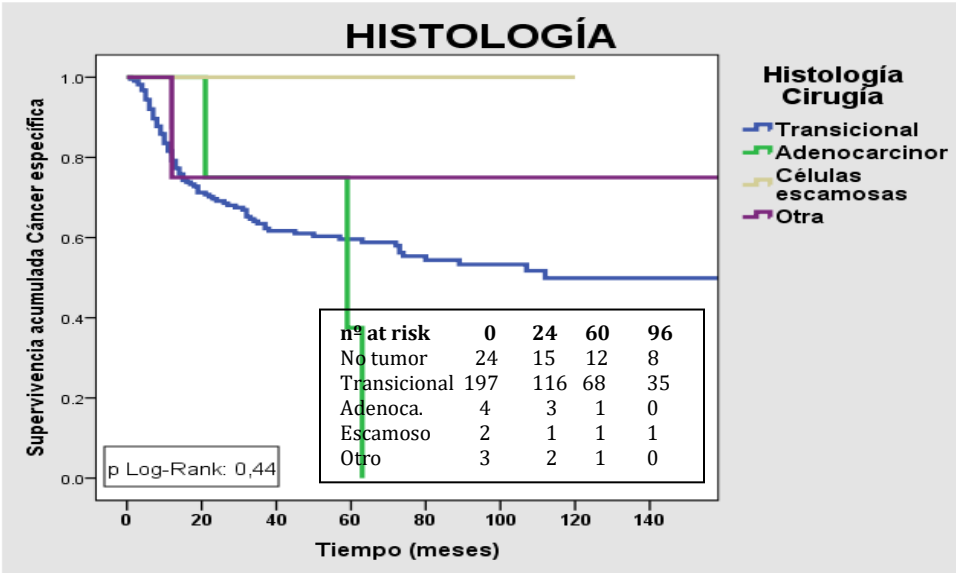
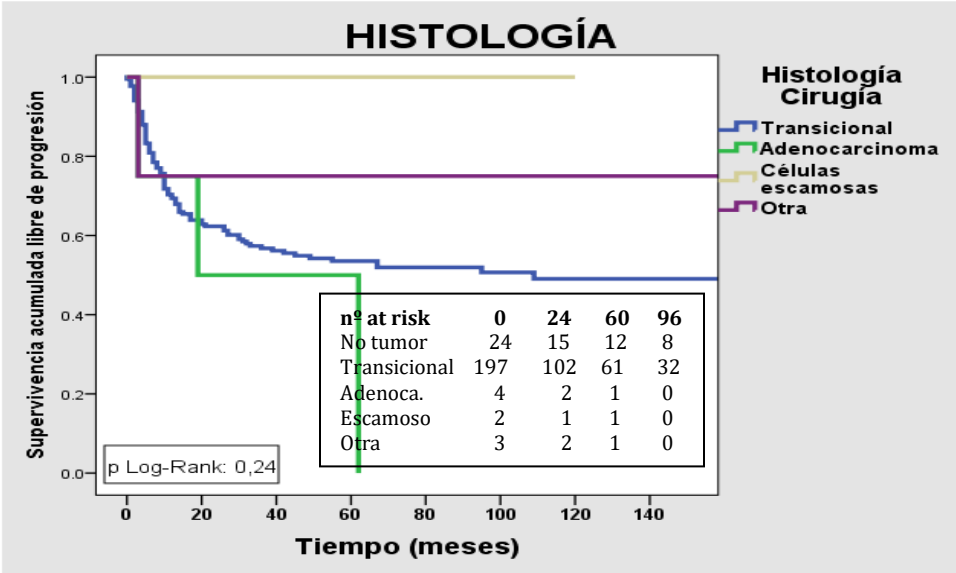


Figura 99. Curva de SLP en función de la histología



RESULTADOS

3.4.2.3.3. *Estadio T patológico*

El estadio T patológico se asoció de forma estadísticamente significativa a la SG, SCE y SLP.

Aquellos con estadios 3 y 4 presentaron las diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor el riesgo de muerte a medida que aumentaba el estadio. Los estadios menores de pT3 en cambio, no presentaron una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 30 y Figuras 100-102).

Tabla 30. Asociación Estadio T patológico y Supervivencia.

ESTADIO T PATOLÓGICO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
T0	1		1		1	
Ta	2,03(0,44-9,19)	0,35	0,00(0,00-)	0,98	1,52 (0,46-4,98)	0,48
Tis	1,73 (0,66-4,49)	0,26	0,00(0,00-)	0,97	1,77 (0,59-5,28)	0,30
T1	0,69 (0,23-1,99)	0,49	1,16 (0,26-5,22)	0,83	2,19 (0,79-6,05)	0,12
T2a	1,28 (0,54-3,03)	0,56	2,44 (0,71-8,34)	0,154	2,70 (1,10-6,59)	0,02
T2b	2,05 (0,94-4,43)	0,06	2,92(0,90-9,51)	0,074	4,74 (1,91-11,79)	0,00
T3a	2,49 (1,26-4,90)	< 0,05	4,04 8 1,40-11,63)	< 0,05	5,74 (2,35-14,01)	0,00
T3b	2,57 (1,24-5,32)	< 0,05	5,82 (1,96-17,22)	< 0,05	22,51 (2,63-192,56)	0,00
T4a	3,81(1,89-7,70)	< 0,05	8,28 (2,88-23,79)	< 0,05	1,57 (0,18-13,07)	0,67
T4b	8,40 (1,06-66,11)	< 0,05	19,71 (2,16-179,41)	< 0,05	0,00 (0,00-2,95)	0,95
p global: 0,00			p global: 0,00		p global: 0,00	

Figura 100. Curva de SG en base al estadio T patológico

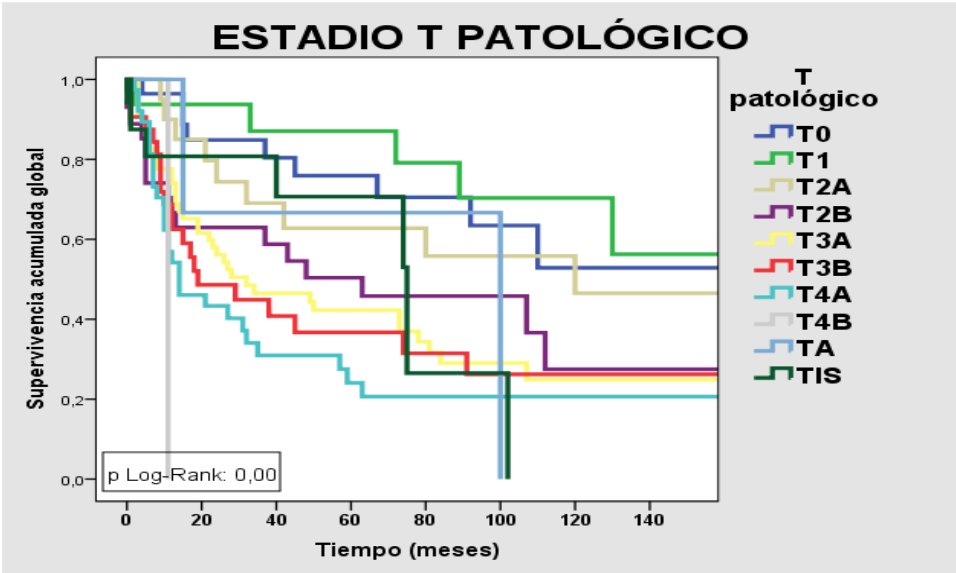


Figura 101. Curva de SCE en función del estadio T patológico

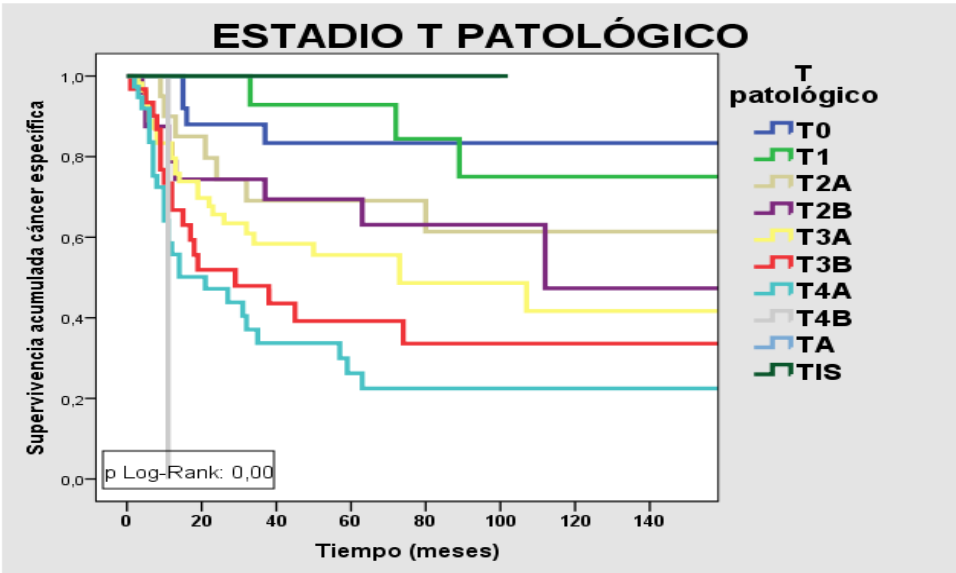
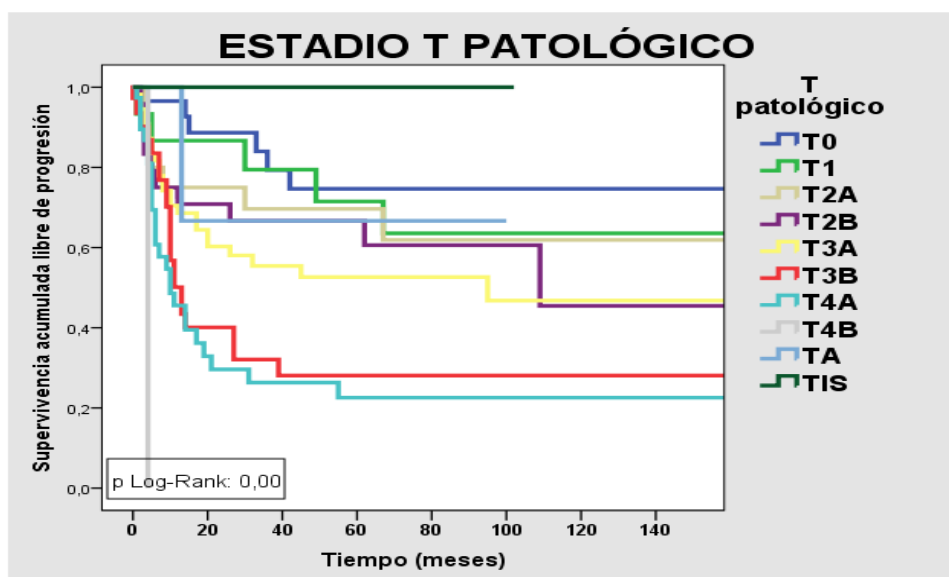


Figura 102. Curva de SLP en función del estadio T patológico.



3.4.2.3.4. Estadio T patológico agrupado

Agrupando el estadio patológico en menor o igual de T2 y $\geq T3$ la diferencia continuaba siendo estadísticamente significativa siendo mayor el riesgo de muerte y recidiva en aquellos con mayor estadio a T2 (Tabla 31 y Figuras 103-105).

Tabla 31. Asociación Estadio T Patológico agrupado y supervivencia.

ESTADIO T PATOLÓGICO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC 95%)	p	HR IC 95%)	p
$\leq T2$	1		1		1	
$\geq T3$	2,15 (1,52-3,04)	0,00	3,56 (2,22-5,73)	0,00	2,91 (1,88-4,49)	0,00
		p global: 0,00			p global: 0,00	

Figura 103. Curva de SG en función del Estadio T patológico agrupado

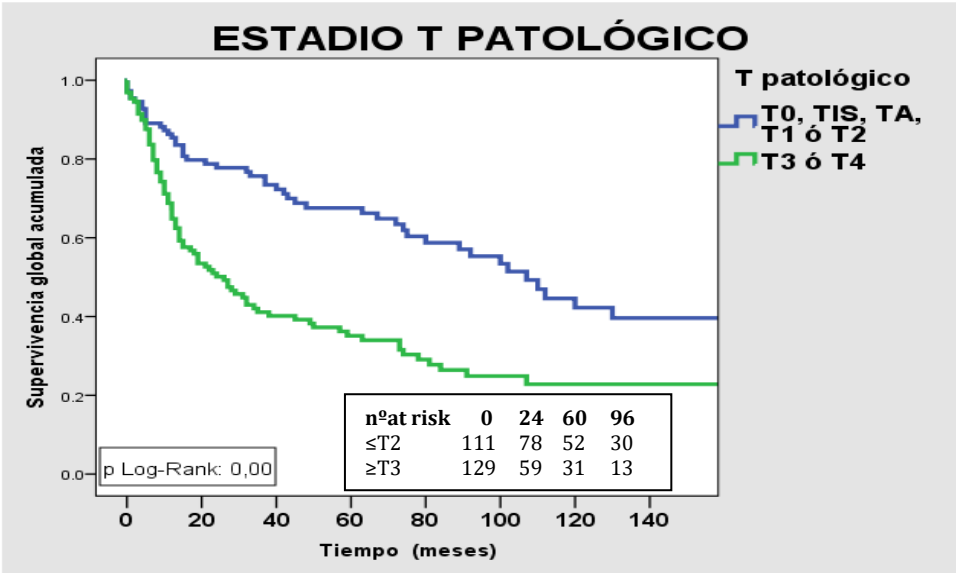


Figura 104. Curva de SCE en función del estadio T patológico agrupado

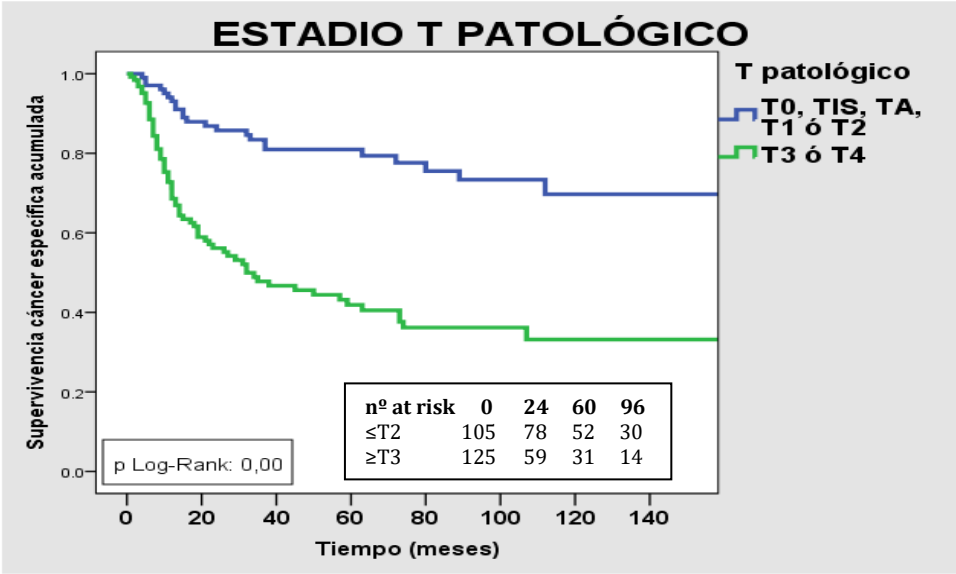
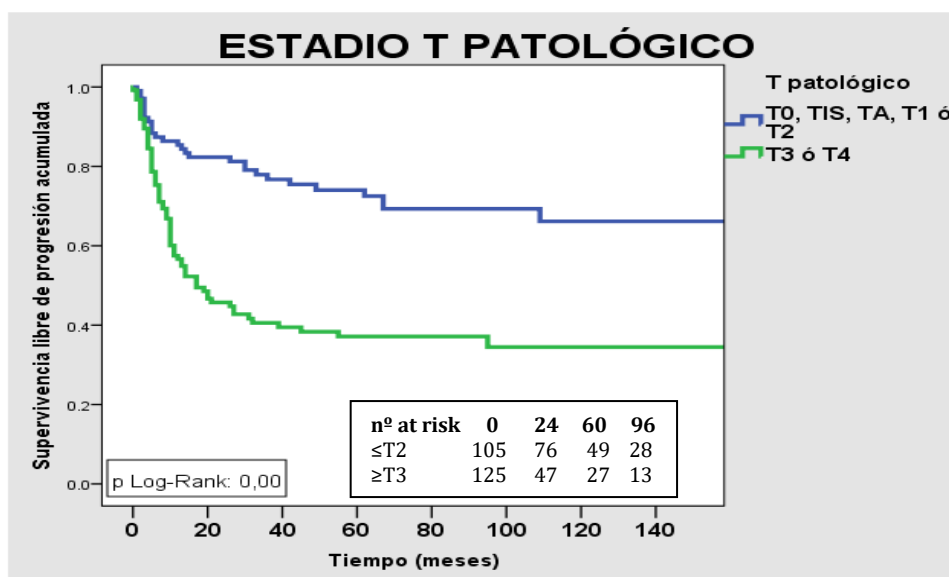


Figura 105. Curva de SLP en función del Estadio T patológico agrupado



3.4.2.3.5. Estadio N patológico

El estadio ganglionar, en el caso de pN2 y pN3 influyó de una manera estadísticamente significativa en la supervivencia (Tabla 32 y Figuras 106-108).

Tabla 32. Asociación estadio ganglionar con la Supervivencia

ESTADIO GANGLIONAR						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
pN0	1		1		1	
pN1	0,97 (0,54-1,75)	0,93	1,50 (0,78-2,88)	0,21	1,78 (0,97-3,25)	0,06
pN2	2,74 (1,79-4,20)	0,00	3,93 (2,43-6,36)	< 0,05	4,43 (2,79-7,05)	0,00
pN3	2,61 (1,20-5,66)	<0,05	2,40 (0,86-6,66)	< 0,05	3,15 (1,26-7,90)	< 0,05
p global: 0,00 p global: 0,00 p global: 0,00						

Figura 106. Curva de SG en función del estadio ganglionar patológico

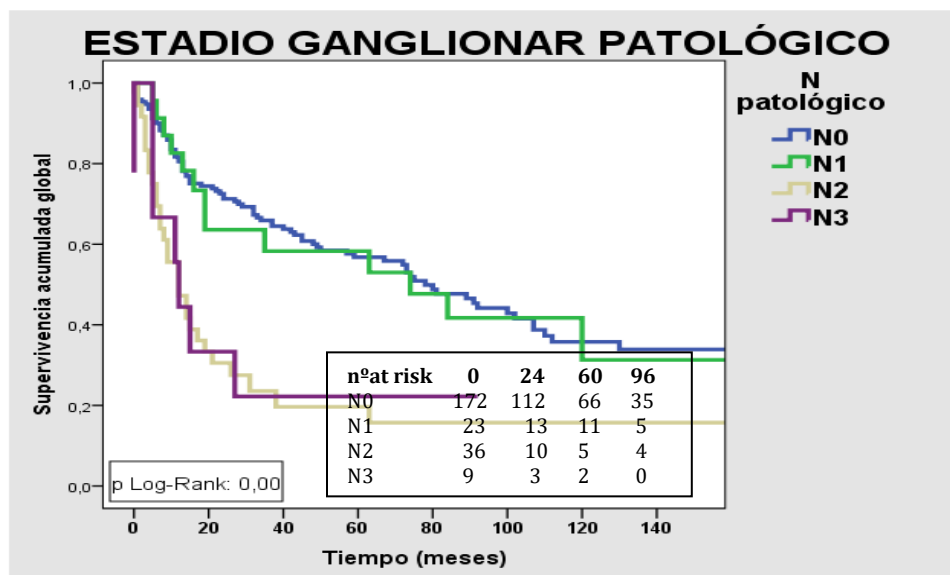


Figura 107. Curva de SCE en relación al estadio ganglionar

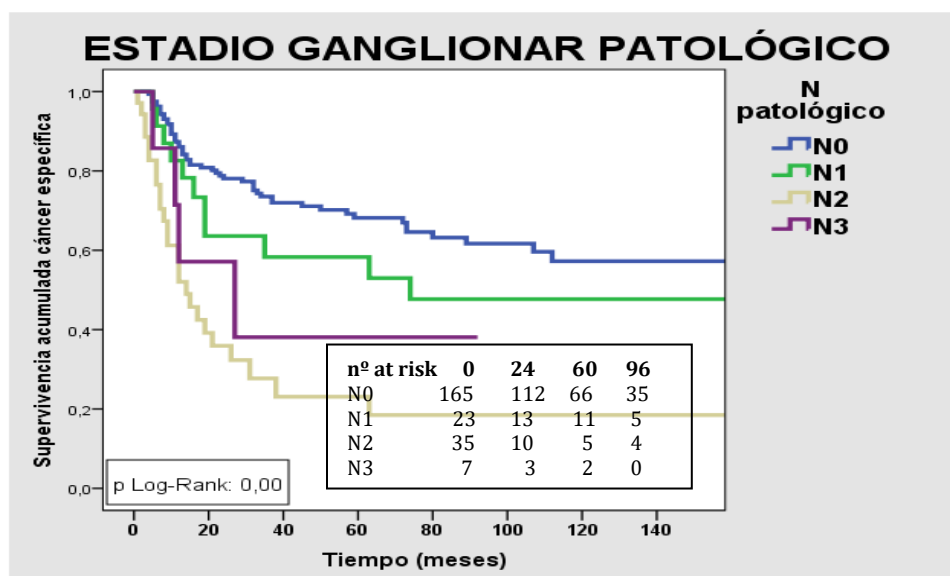
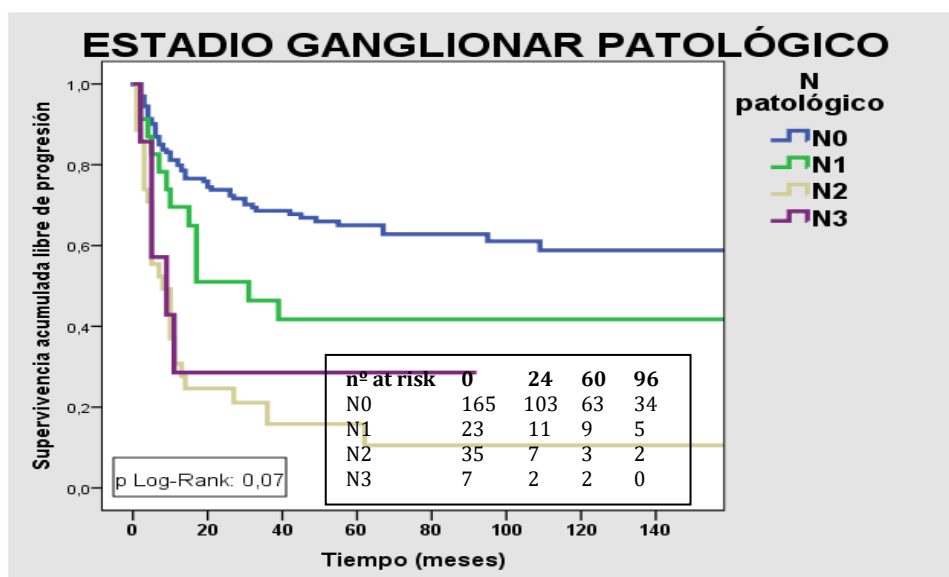


Figura 108. Curva de SLP en función del estadio ganglionar.



3.4.2.3.6. Grado

El grado no influyó en la evolución de la supervivencia en nuestra muestra (Tabla 33 y Figuras 109-111).

Tabla 33. Asociación del grado con Supervivencia.

GRADO PATOLÓGICO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
I	1		1		1	
II	1,88 (0,43-8,07)	0,39	1,43 (0,17-11,70)	0,73	0,86 (0,18-4,07)	0,85
III	2,11 (0,52-8,57)	0,29	3,49 (0,48-25,15)	0,21	1,86 (0,45-7,59)	0,38
		p global: 0,45			p global: 0,01	p global: 0,04

Figura 109. Curva de SG en función del grado.

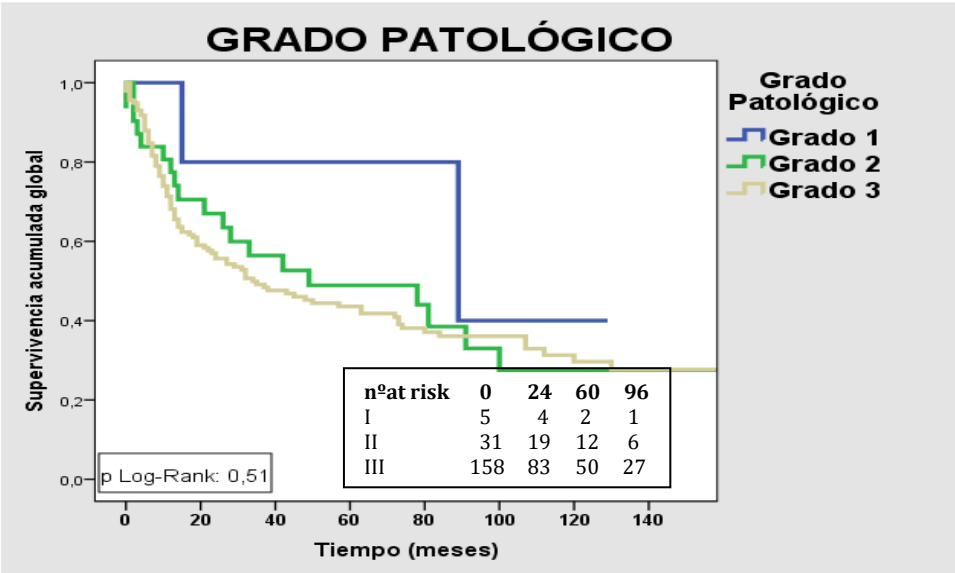


Figura 110. Curva de SCE en función del grado patológico.

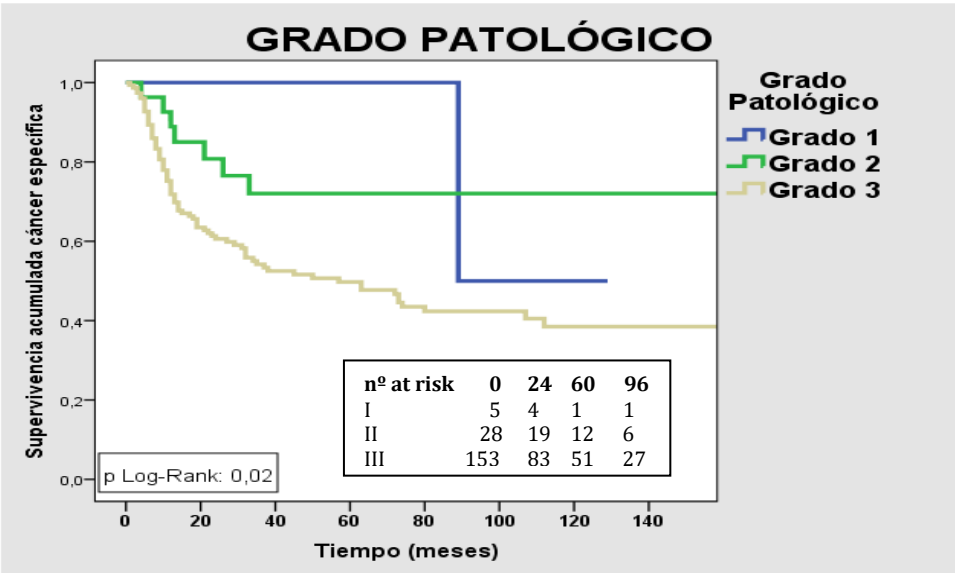
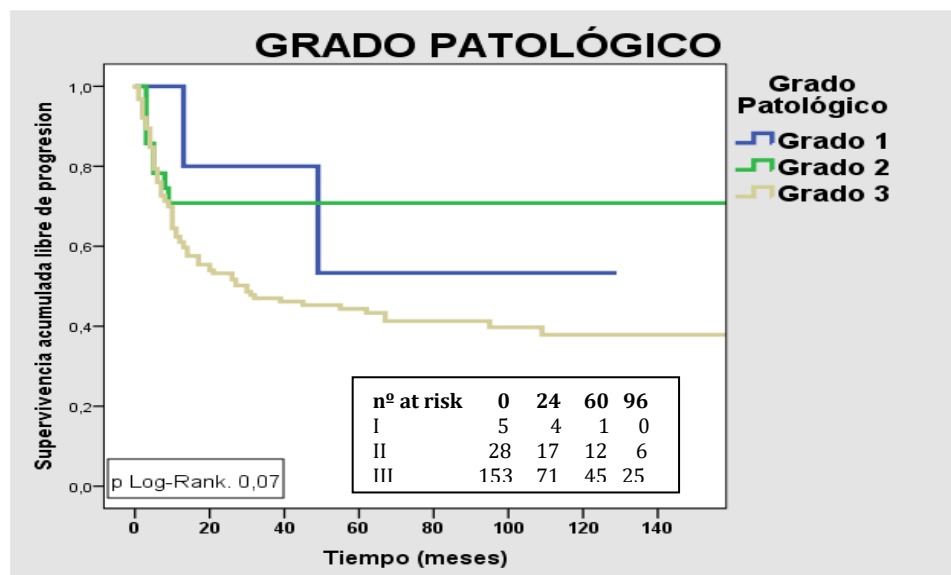


Figura 111. Curva de SLP en función del grado patológico.



3.4.2.3.7. CIS asociado

El CIS asociado al tumor urotelial no fue un factor predictivo en la supervivencia de nuestra muestra (Tabla 34 y Figuras 112-114).

Tabla 34. Asociación CIS y la Supervivencia.

CIS ASOCIADO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Si	0,92 (0,60-1,42)	0,72	1,00 (0,60-1,67)	0,97	1,19 (0,75-1,88)	0,44
		p global: 0,76			p global: 0,45	

Figura 112. Curva de supervivencia global en función del CIS asociado.

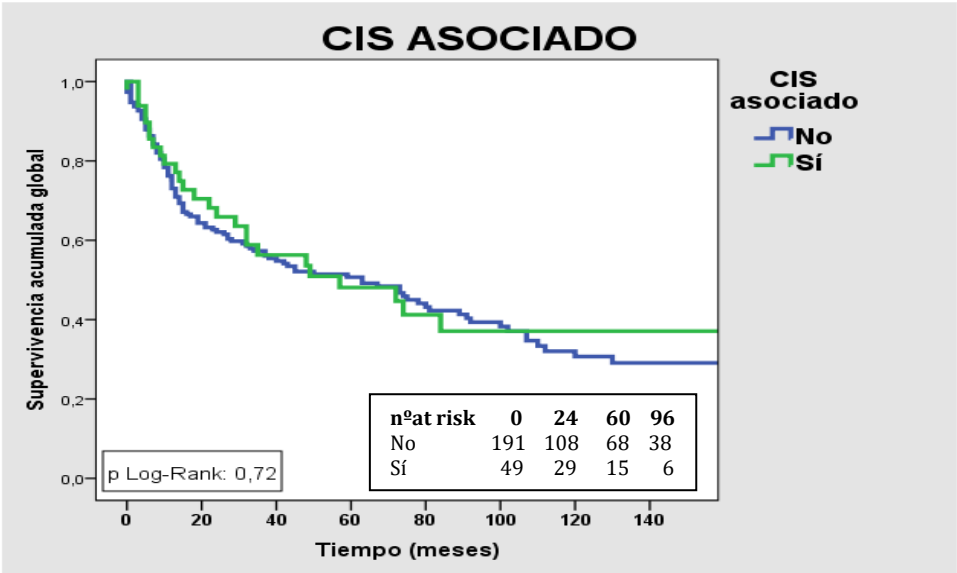


Figura 113. Curva de SCE en función del CIS asociado.

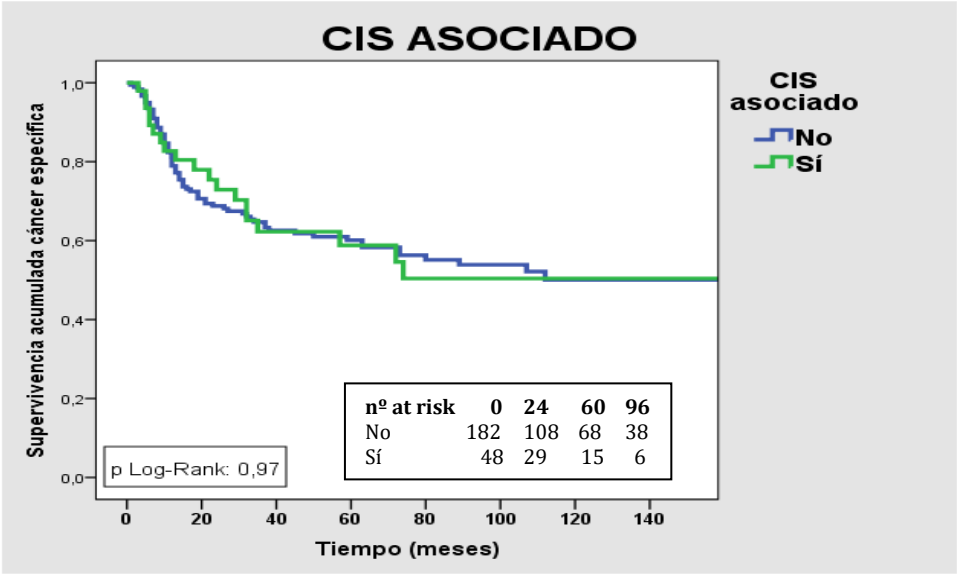
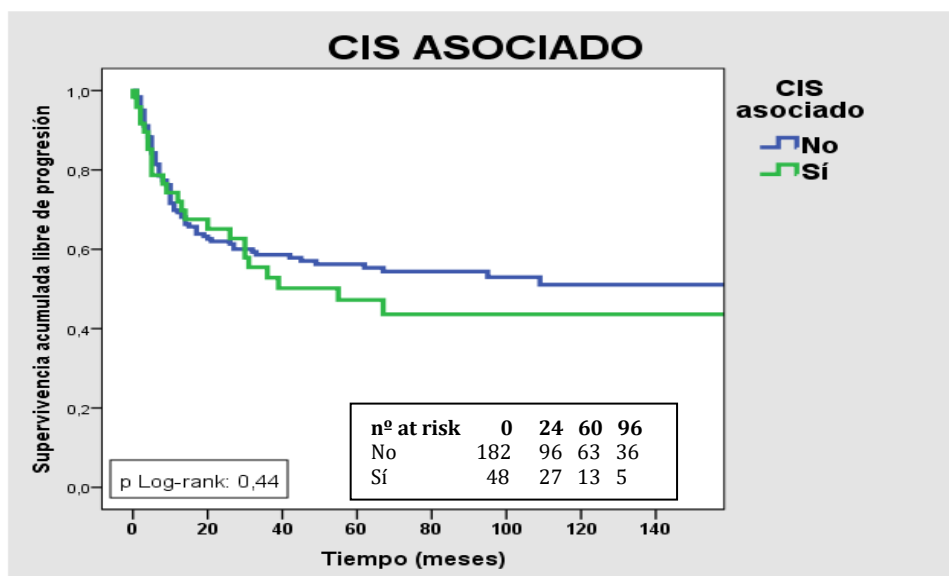


Figura 114. Curva de SLP en función de la asociación de CIS.



3.4.2.3.8. Invasión linfovascular

La presencia de ILV en el tumor afecta de manera estadísticamente significativa a la SG. Los pacientes con ILV presentaban un riesgo de 2,96 veces mayor de mortalidad.

También se asoció a una menor SCE y menor SLP, presentando un riesgo de mortalidad 5 y 4 veces mayor en los pacientes con ILV respectivamente (Tabla 35 y Figuras 115-117).

Tabla 35. Asociación ILV y SG.

INVASIÓN LINFOVASCULAR						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	2,96 (2,11-4,15)	<0,05	5,16 (3,28-8,10)	<0,05	4,20 (2,77-6,36)	0,00
p global: 0,00			p global: 0,00		p global: 0,00	

Figura 115. Curva de SG en función de la invasión linfovascular.

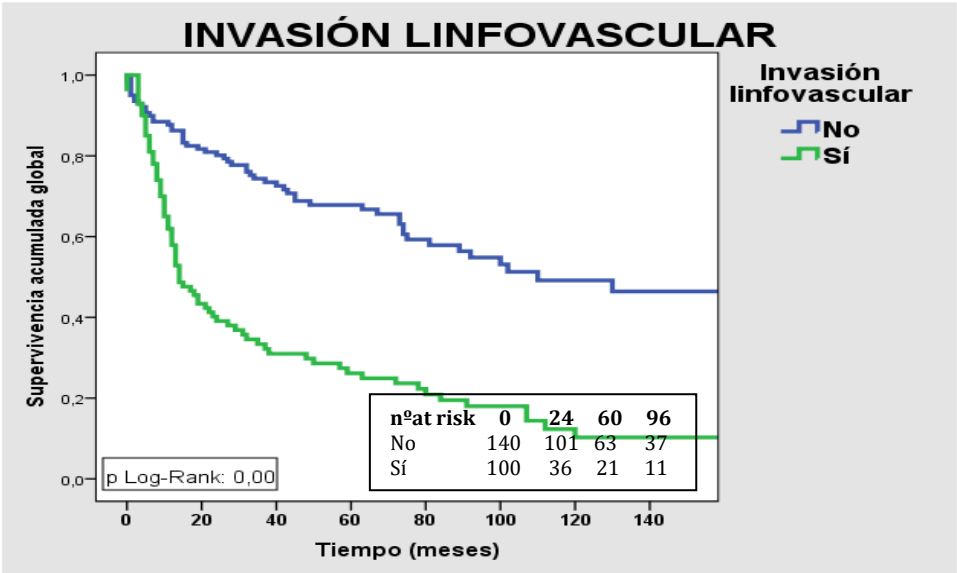


Figura 116. Curva de SCE en función de la ILV

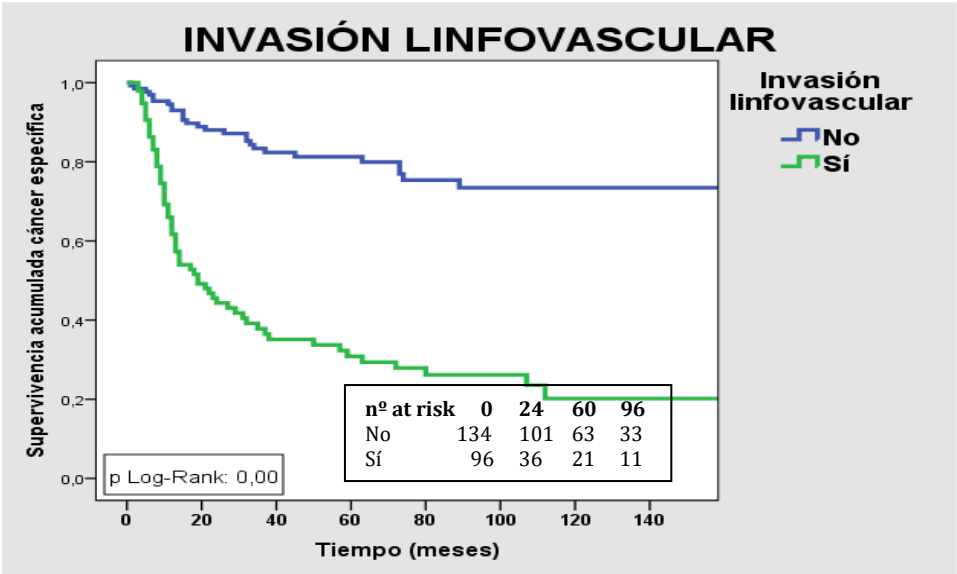
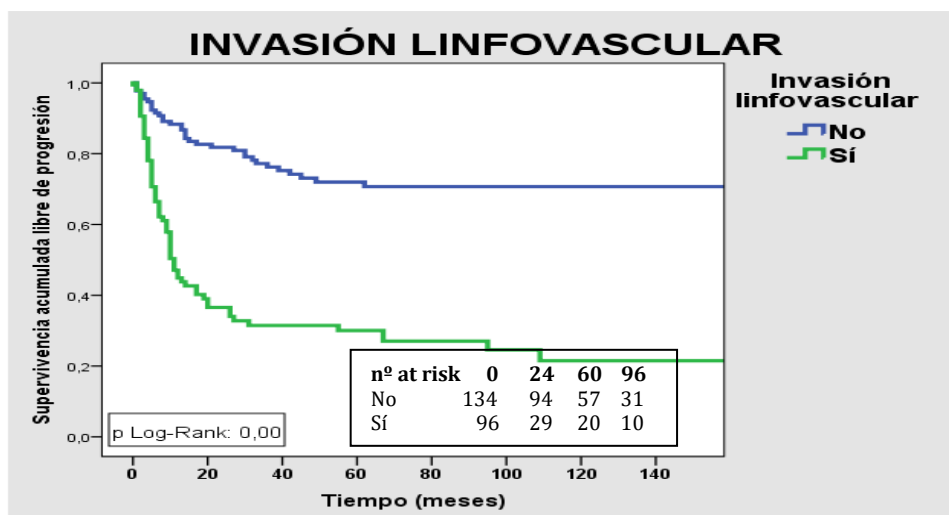


Figura 117. Curva de SLP en función de la ILV



3.4.2.3.9. Márgenes positivos

La presencia de márgenes positivos se relacionó con una peor SG, SCE y SLP de forma estadísticamente significativa (Tabla 36 y Figuras 118-120).

Tabla 36. Asociación márgenes afectados y Supervivencia.

MÁRGENES POSITIVOS						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	3,72 (2,30 6,00)	<0,05	6,02 (3,66- 9,91)	< 0,05	4,95 (2,99- 8,19)	0,00
p global: 0,00 p global: 0,00 p global: 0,00						

Figura 118. Curva de SG en función a los márgenes positivos.

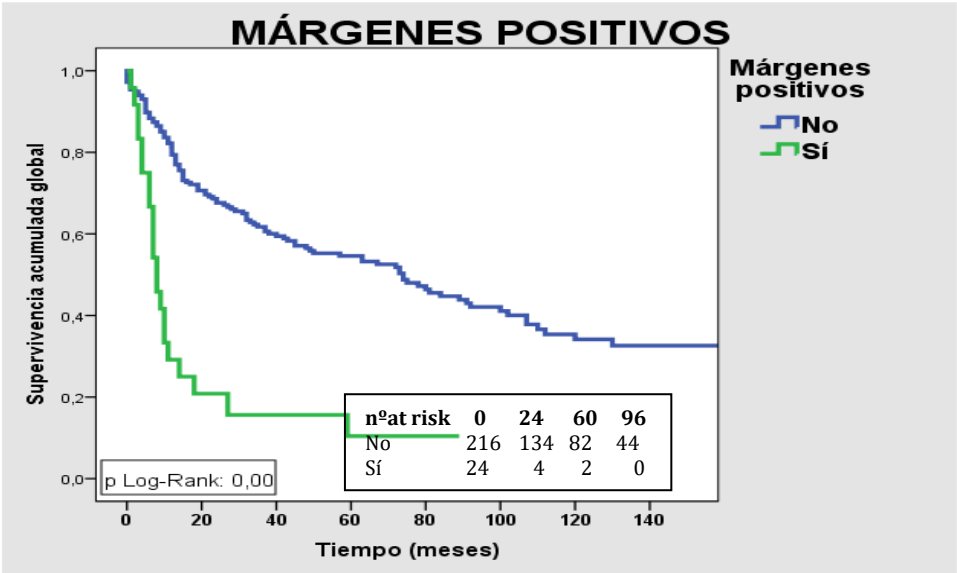


Figura 119. Curva de SCE en función a los márgenes positivos.

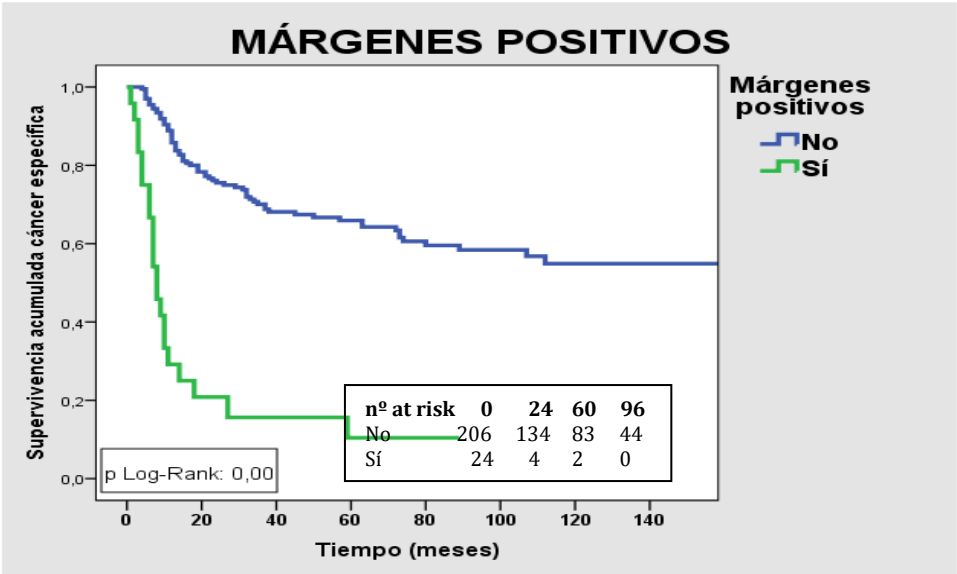
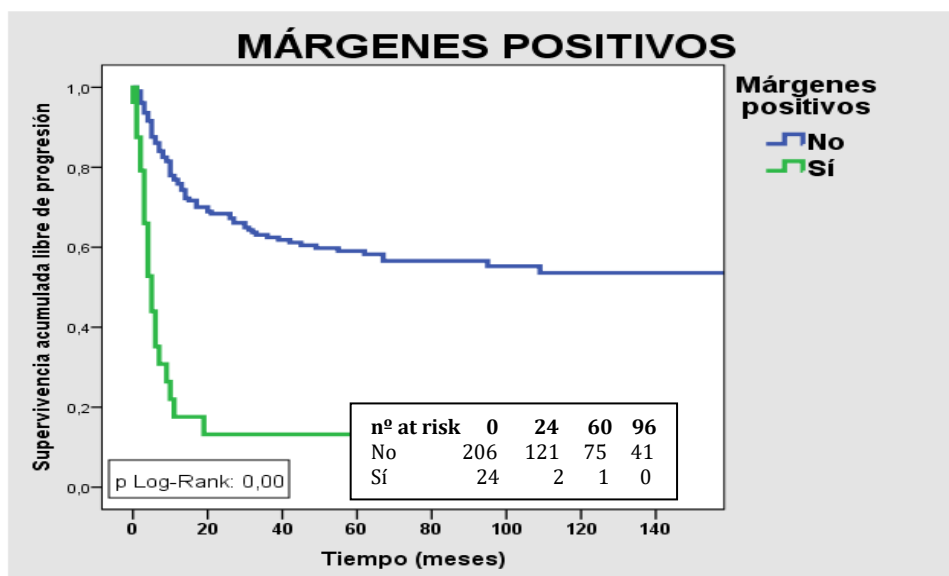


Figura 120. Curva de SLP en función de los márgenes positivos



3.4.2.3.10. Carcinoma de próstata asociado

La presencia de un adenocarcinoma de próstata incidental no supuso una menor SG, SCE ni SLP (Tabla 37 y Figuras 121-123).

Tabla 37. Asociación de carcinoma de próstata asociado y supervivencia

CARCINOMA DE PRÓSTATA						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC 95%)	p	HR(IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	1,07(0,64-1,78)	0,79	0,90(0,46-1,73)	0,75	0,92(0,49-1,72)	0,79
		p global: 0,79			p global: 0,74	p global: 0,79

Figura 121. Curva de SG en función de un carcinoma prostático asociado

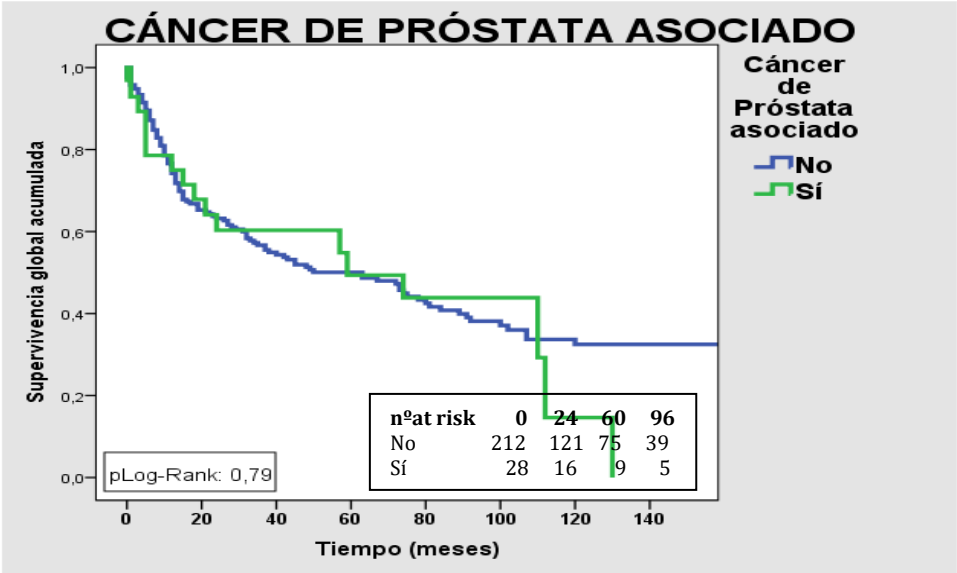


Figura 122. Curva de SCE en función de un carcinoma prostático asociado

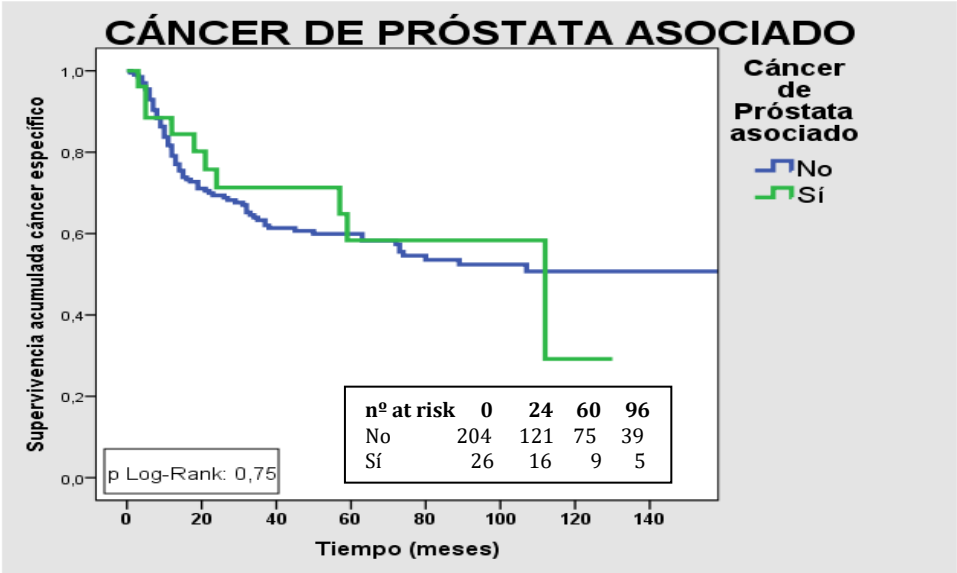
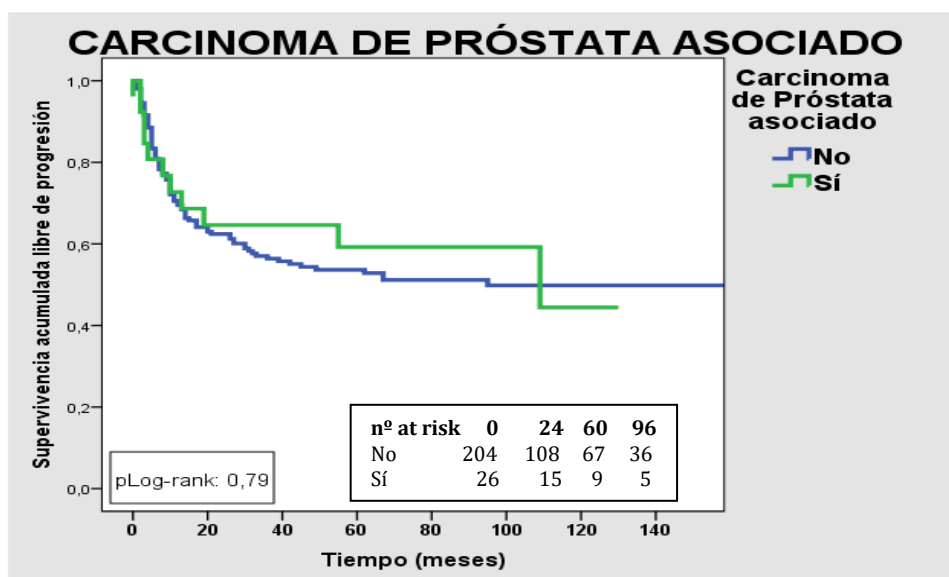


Figura 123. Curva de SLP en función de un carcinoma prostático asociado



3.4.2.4. Afectación del Tracto Urinario Superior

3.4.2.4.1. Antecedentes de tumor del TUS

El antecedente de tumor urotelial en el tracto urinario superior no afectó a la SG, SCE ni a la SLP de los pacientes sometidos a CR (Tabla 38 y Figuras 124-126).

Tabla 38. Asociación Antecedentes Tumor TUS y Supervivencia.

ANTECEDENTES TUMOR TUS						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	P	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	1,96 (0,80-4,82)	0,139	1,57 (0,49-4,97)	0,44	2,40 (0,88-6,53)	0,08
p global: 0,18			p global: 0,47		p global: 0,13	

Figura 124. Curva de SG en función de los antecedentes de tumor en TUS.

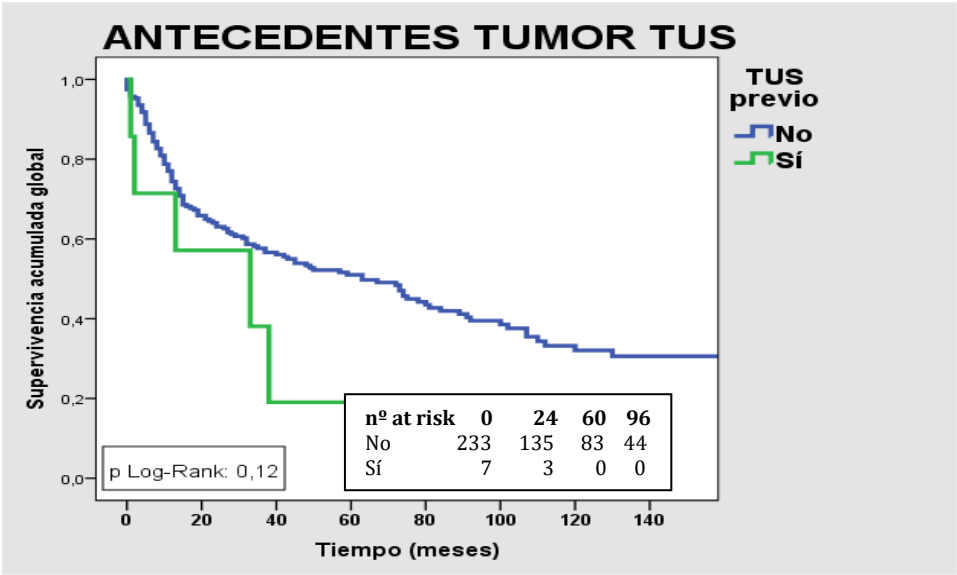


Figura 125. Curva de SCE en función de los antecedentes de tumor en TUS.

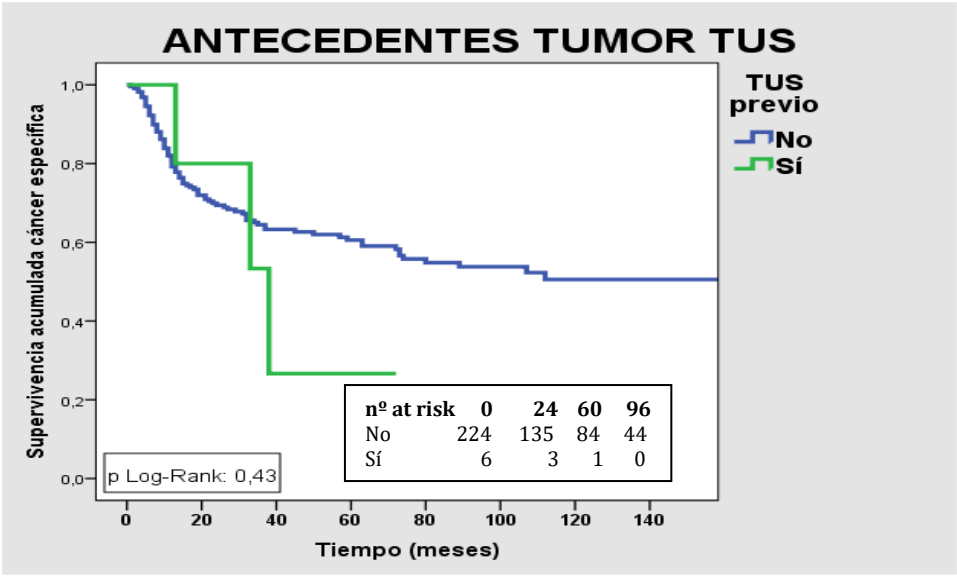
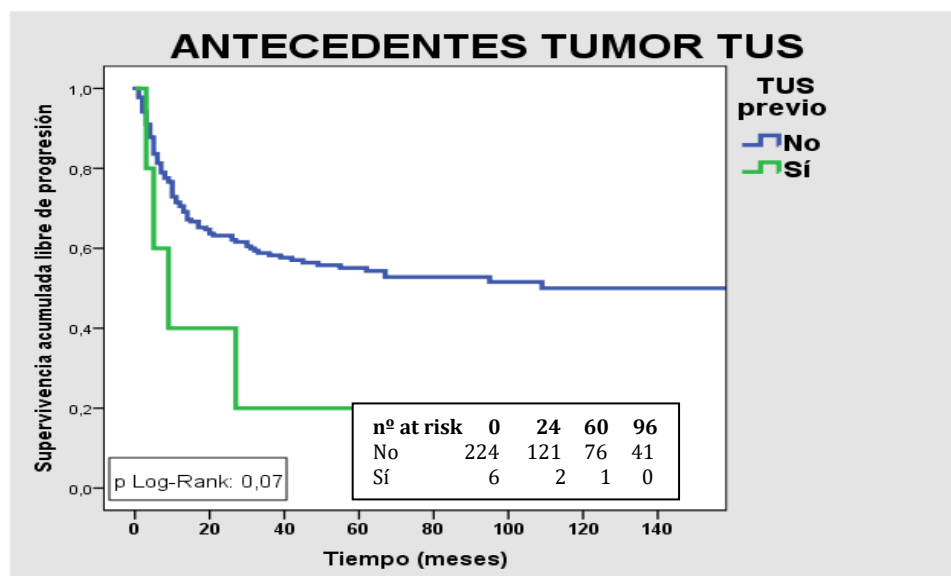


Figura 126. Curva de SLP en función de antecedentes de tumor en TUS.



3.4.2.4.2. Tumor del TUS sincrónico

El diagnóstico de un tumor de vía urinaria superior en el momento de ser sometido a la CR no supuso una disminución en la supervivencia (Tabla 39 y Figuras 127-129).

Tabla 39. Asociación TUS sincrónico y Supervivencia.

TUMOR TUS SINCRÓNICO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	1,01 (0,44-2,29)	0,97	1,21 (0,49-2,99)	0,66	1,48 (0,64-3,38)	0,35
		p global: 0,97			p global: 0,67	p global: 0,37

Figura 127. Curva de SG en función de tumor de TUS sincrónico.

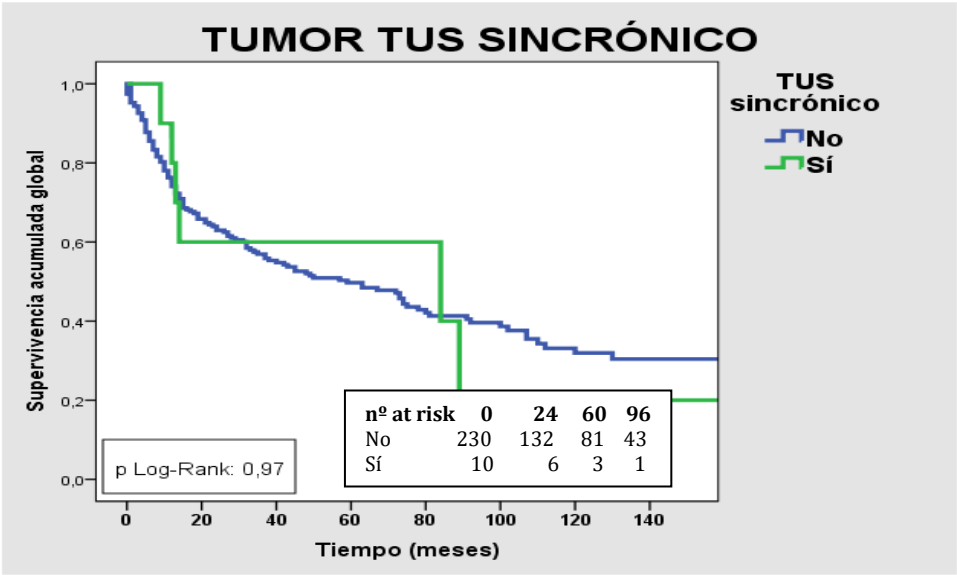


Figura 128. Curva de SCE en función de tumor TUS sincrónico.

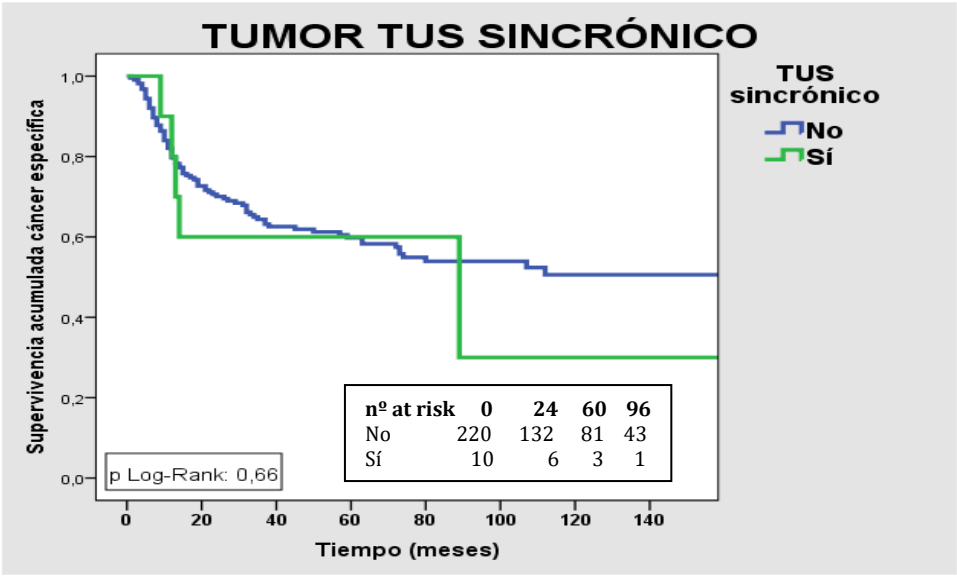
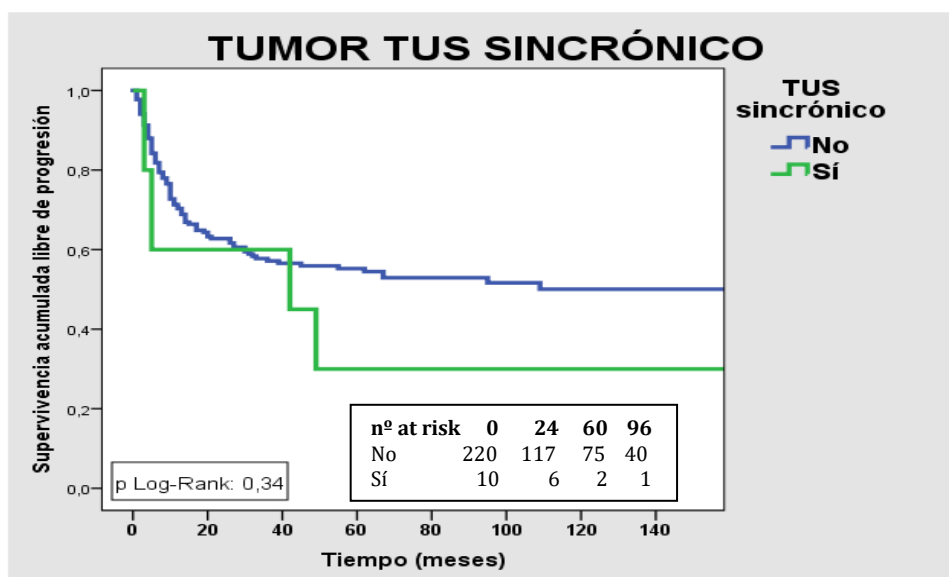


Figura 129. Curva de SLP en función de tumor en TUS sincrónico.



3.4.2.4.3. Afectación ureteral

La afectación ureteral en la pieza de la cistectomía radical no influyó en la SG ni en la SCE de nuestra muestra.

Por el contrario sí fue un factor pronóstico estadísticamente significativo en la SLP (Tabla 40 y Figuras 130-132).

Tabla 40. Asociación afectación ureteral y Supervivencia.

AFECTACIÓN URETERAL						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	1,46 (0,89-2,37)	0,12	1,81 (1,05-3,11)	< 0,05	1,81 (1,08-3,02)	0,02
Ambos uréteres	3,30 (0,81-13,44)	0,09	2,38 (0,33-17,20)	0,38	3,42 (0,83-13,99)	0,08
		p global: 0,14			p global: 0,10	p global: 0,04

Figura 130. Curva de SG en base a la afectación ureteral

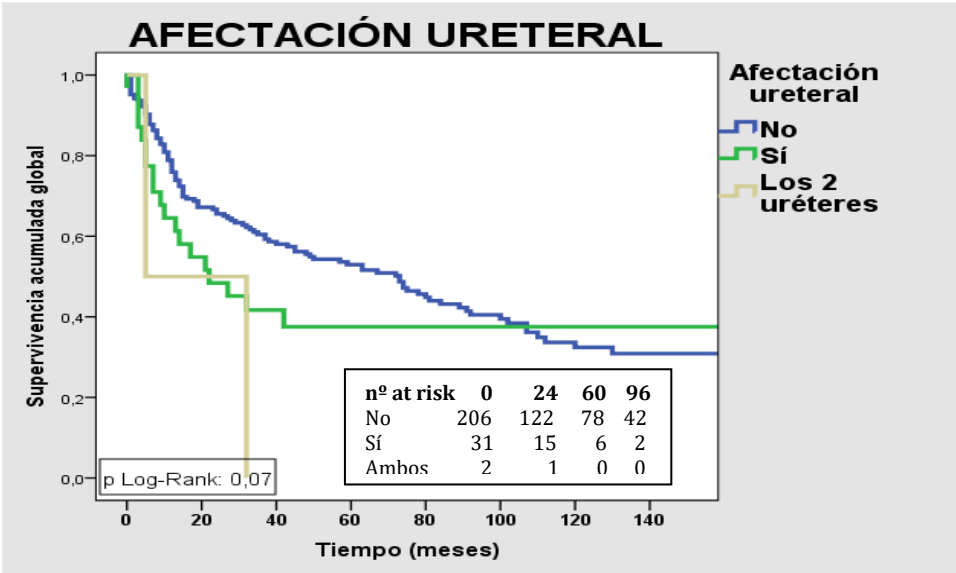


Figura 131. Curva SCE en función de la afectación ureteral.

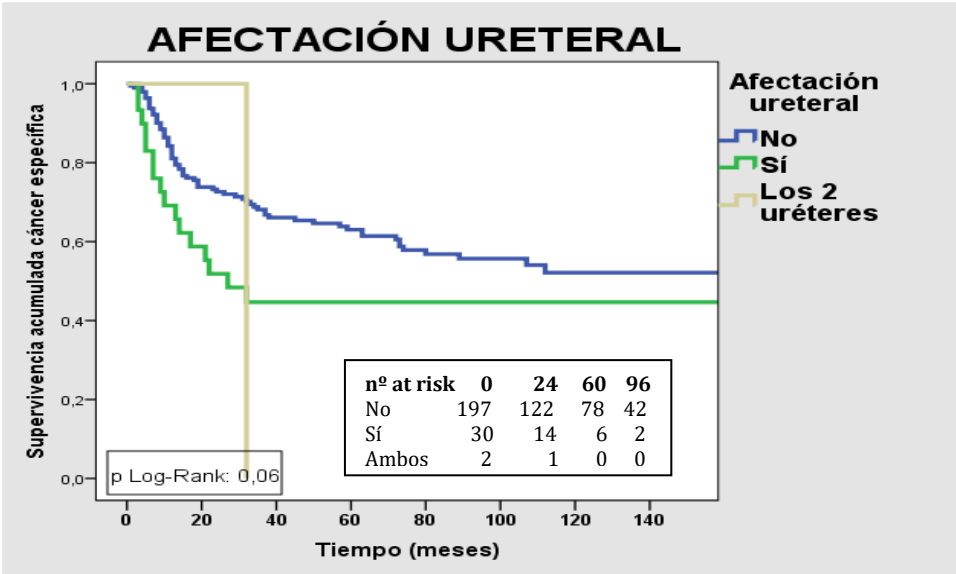
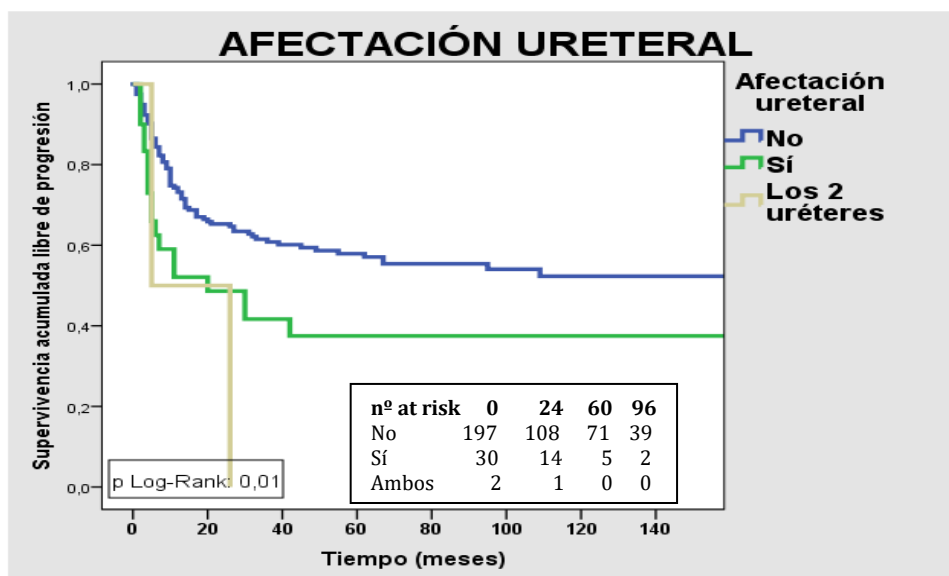


Figura 132. Curva de SLP en base a la afectación ureteral.



3.4.2.4.4. Tumor del TUS metacrónico

La aparición de tumor en el tracto urinario superior tras la realización de la CR no conllevó una disminución en la supervivencia de nuestros pacientes (Tabla 41 y Figuras 133-135).

Tabla 41. Asociación Recidiva TUS con supervivencia.

TUMOR TUS METACRÓNICO						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	0,80 (0,29-2,18)	0,67	0,56 (0,13-2,28)	0,42	0,74 (0,23-2,33)	0,61
p global: 0,67 p global: 0,37 p global: 0,59						

Figura 133. Curva de SG en función de la recidiva tumor TUS.

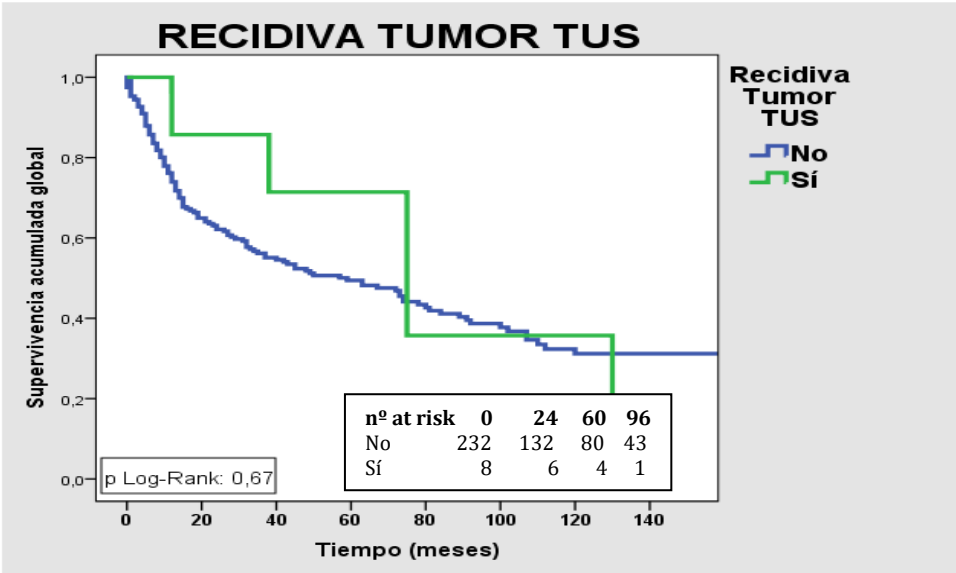


Figura 134. Curva de SCE en función de recidiva de tumor TUS.

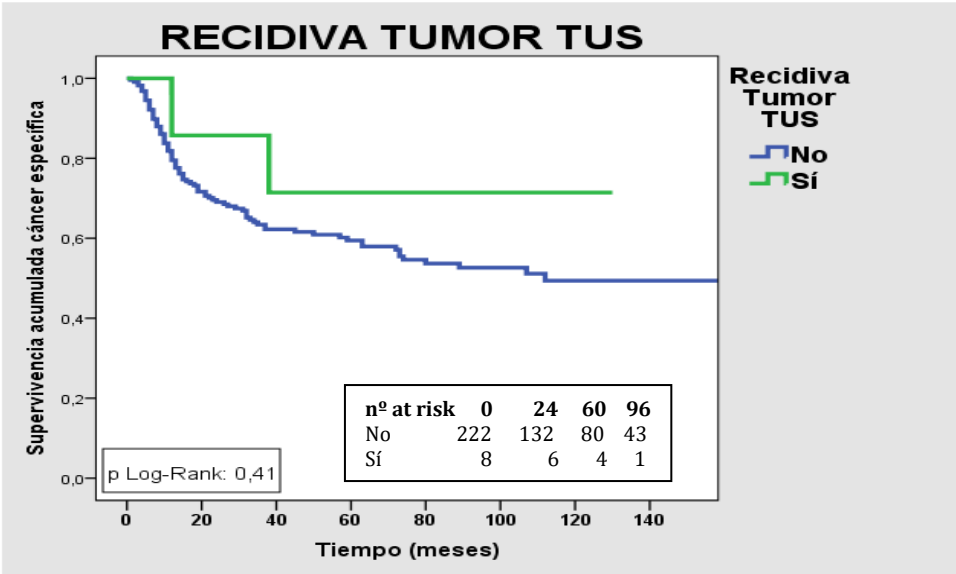
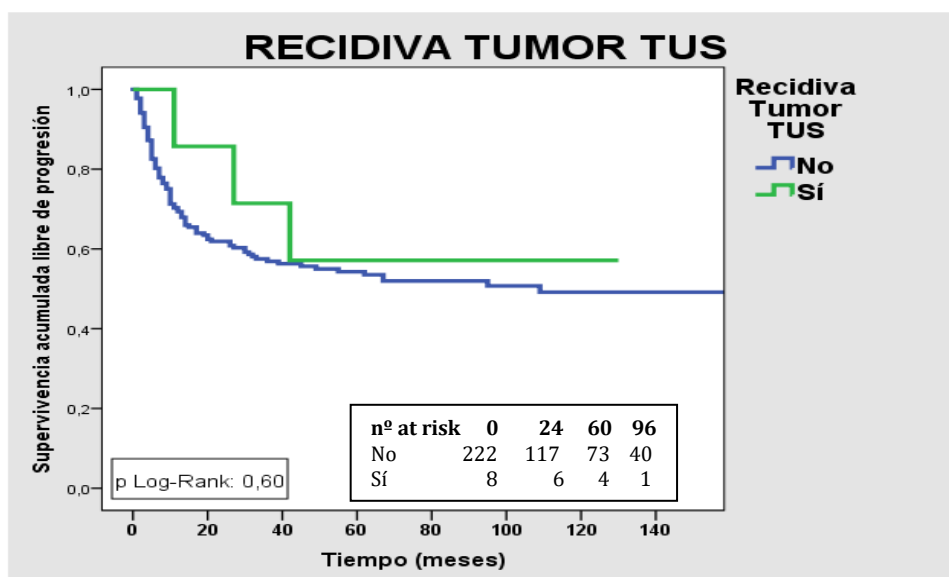


Figura 135. Curva de SLP en función de la recidiva de Tumor.



3.4.2.5. Afectación uretral

3.4.2.5.1. Uretrectomía

El hecho de haber realizado la uretrectomía, ya sea durante la CR o bien posteriormente por una recidiva, no supuso una disminución en la SG.

En cambio, sí influyó de forma estadísticamente significativa en una menor SCE y SLP (Tabla 42 y Figuras 136-139).

Tabla 42. Asociación Uretrectomía y Supervivencia.

URETRECTOMÍA						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	1,58 (0,80-3,11)	0,185	2,08 (1,00-4,30)	< 0,05	2,35 (1,18-4,67)	0,01
A posteriori	2,68 (0,85-8,46)	0,092	3,78 (1,19-12,04)	< 0,05	3,64 (1,14-11,61)	0,02
		p global: 0,16			p global: 0,03	p global: 0,02

Figura 136. Curva de SG en función de la uretrectomía.

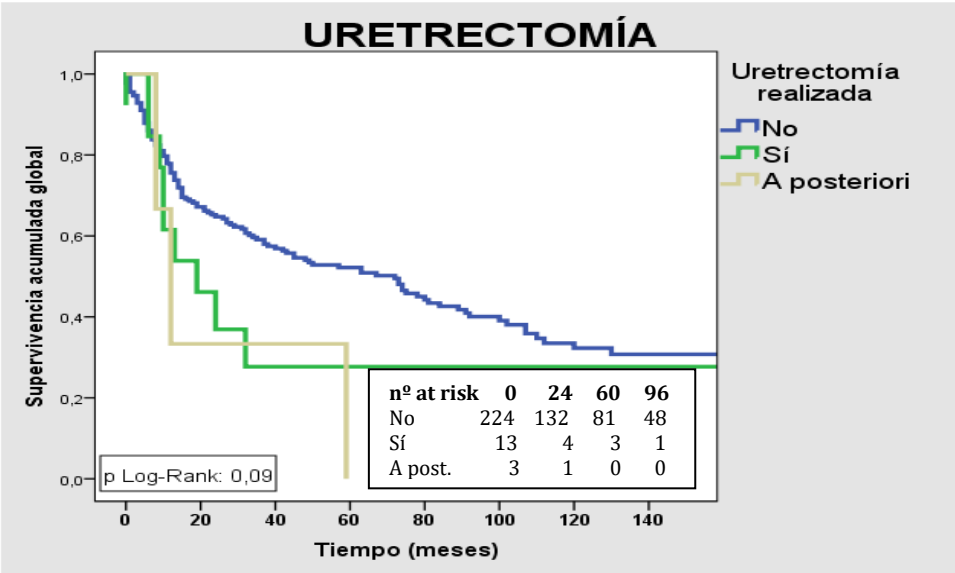


Figura 137. Curva de SCE en relación a la realización de uretrectomía

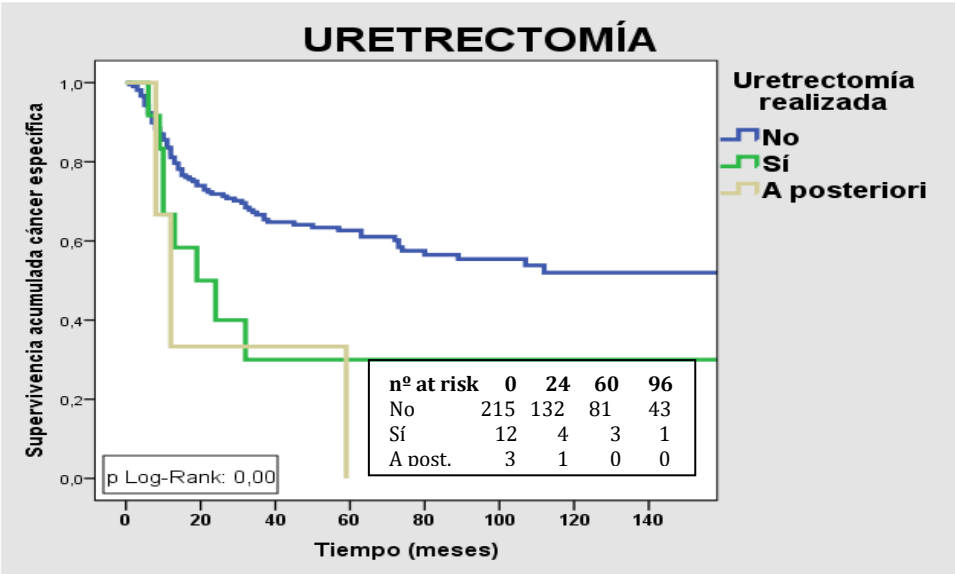
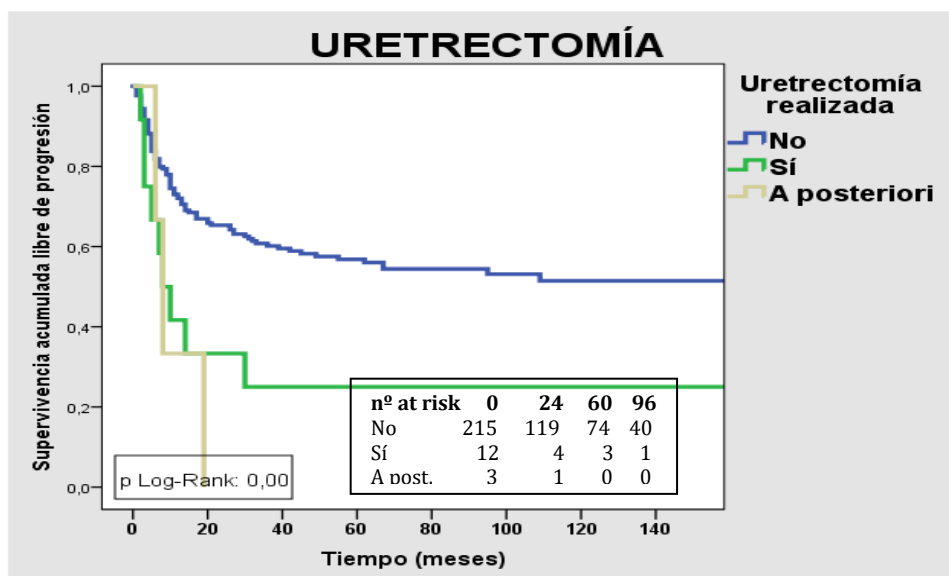


Figura 138. Curva de SLP en función de la realización de uretrectomía



3.4.2.5.2. Afectación uretral

La afectación uretral en la pieza de cistectomía fue un factor predictivo de SG de una forma estadísticamente significativa.

La afectación uretral tras la cistectomía se asoció a una menor SCE. Pacientes con tumor a nivel uretral presentaban un riesgo de mortalidad 2,4 veces mayor.

La afectación uretral se asoció de manera estadísticamente significativa a la SLP, presentando 2 veces más riesgo de progresión (Tabla 43 y Figuras 139-141).

Tabla 43. Afectación uretral y Supervivencia

AFECTACIÓN URETRAL EN CISTECTOMÍA						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No	1		1		1	
Sí	1,73 (1,02-2,93)	<0,05	2,44 (1,40-4,26)	<0,05	2,13 (1,21-3,75)	0,00
p global: 0,05 p global: 0,01 p global: 0,00						

Figura 139. Curva de SG en base a la afectación uretral.

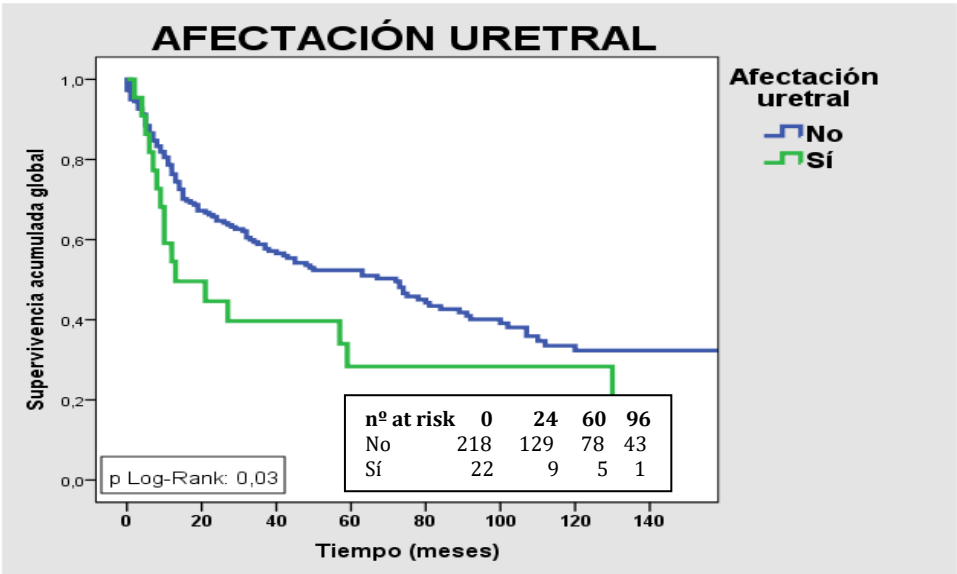


Figura 140. Curva de SCE en relación a la afectación uretral.

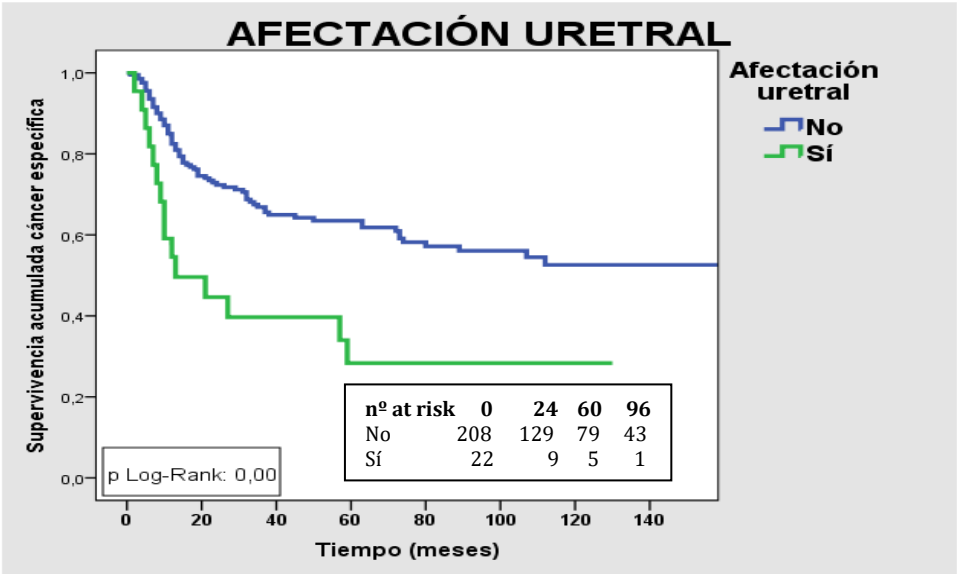
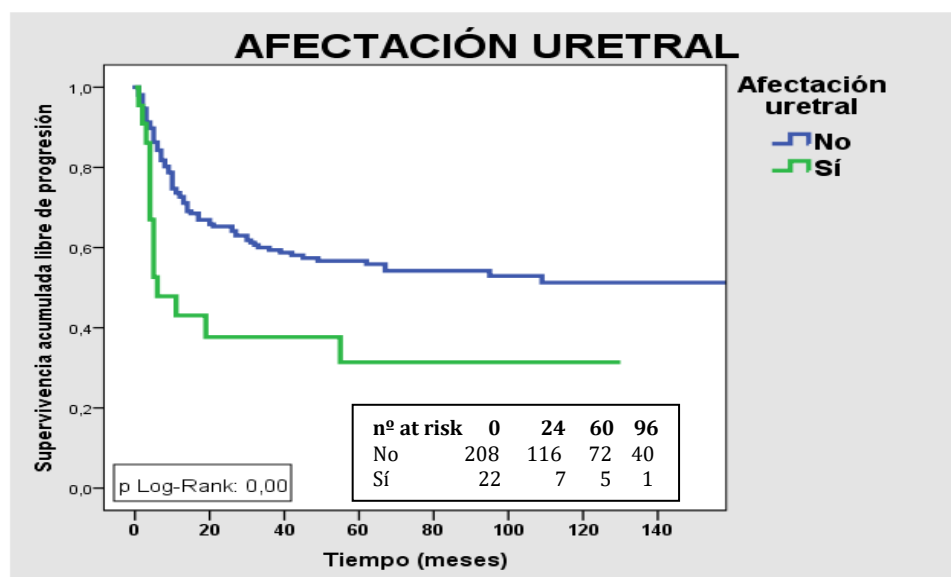


Figura 141. Curva de SLP en función de la afectación uretral



3.4.2.6. Tratamiento adyuvante

3.4.2.6.1. Radioterapia adyuvante

El tratamiento con radioterapia tras haber realizado la cistectomía radical no influyó en la supervivencia ni en la progresión de nuestros pacientes (Tabla 44 y Figuras 142-144).

Tabla 44. Asociación entre la radioterapia adyuvante y la supervivencia

RADIOTERAPIA ADYUVANTE						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No		1		1		1
Sí	1,67(0,61-4,55)	0,31	2,02(0,64-6,40)	0,23	1,97(0,62-6,22)	0,24
p global: 0,96 p global: 0,28 p global: 0,29						

Figura 142. Curva de SG en función de la radioterapia adyuvante

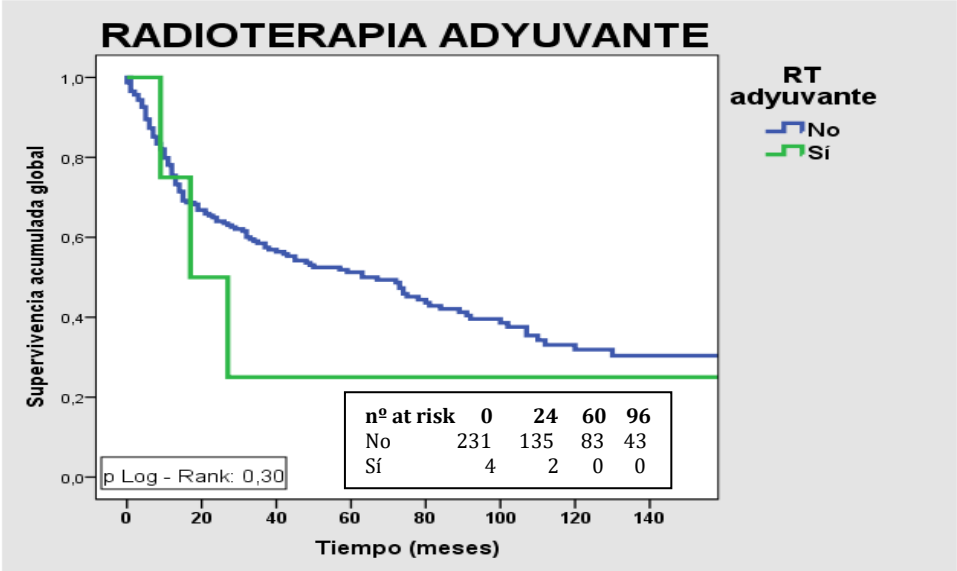


Figura 143. Curva de SCE en función de la radioterapia adyuvante

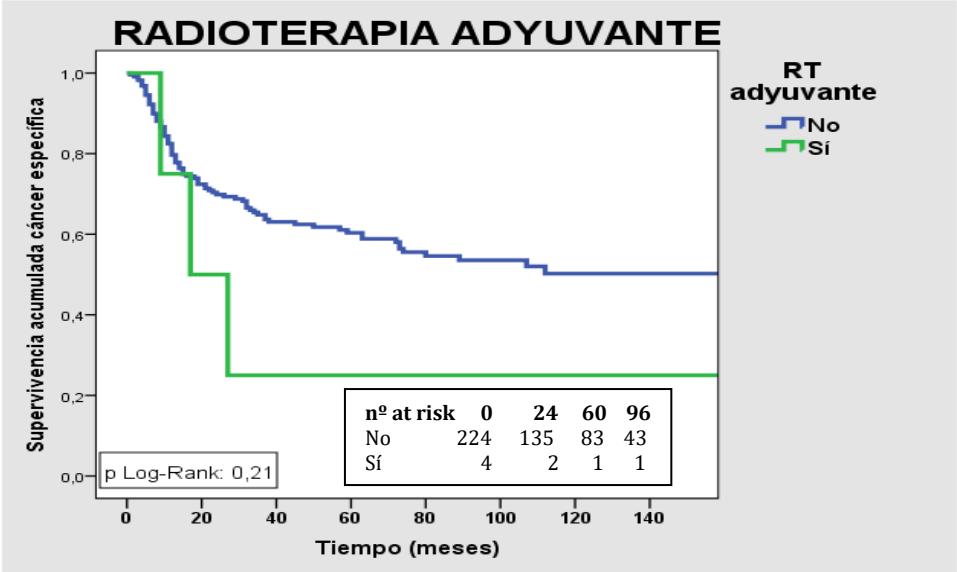
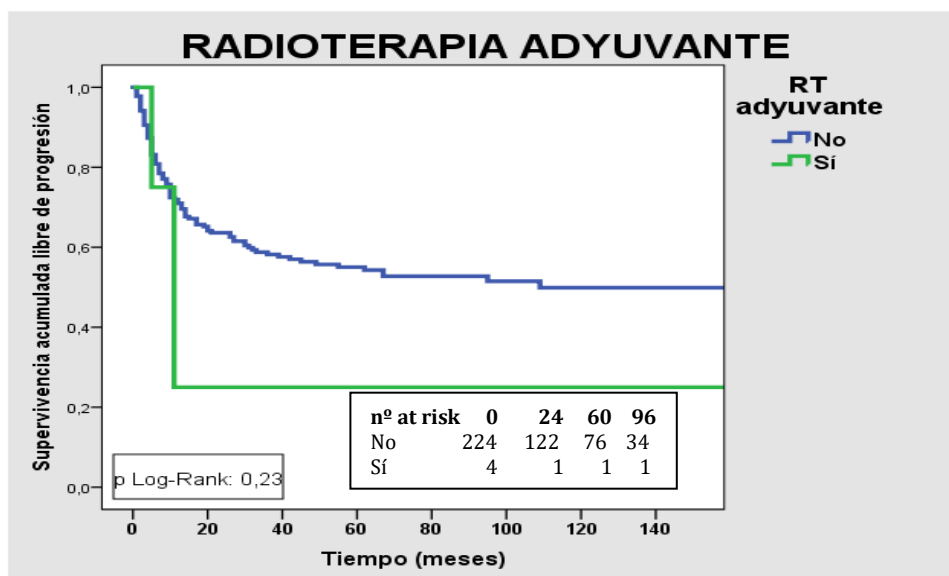


Figura 144. Curva de SLP en función de la radioterapia adyuvante



3.4.2.6.2. Quimioterapia adyuvante

El recibir quimioterapia tras la CR supuso de forma estadísticamente significativa una mayor progresión del tumor respecto a los pacientes que no habían recibido dicho tratamiento.

No actuó como factor predictivo en la SG ni en la SCE (Tabla 45 y Figuras 145-147).

Tabla 45. Asociación entre la quimioterapia adyuvante y Supervivencia

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE						
	SG		SCE		SLP	
	HR(IC95%)	p	HR(IC95%)	p	HR IC 95%)	p
No		1		1		1
Sí	0,99 (0,65-0,87)	0,01	1,21(0,75-1,95)	0,43	1,62(1,05-2,49)	0,02
		p global: 0,96			p global: 0,44	p global: 0,03

Figura 145. Curva de SG en función de la quimioterapia adyuvante.

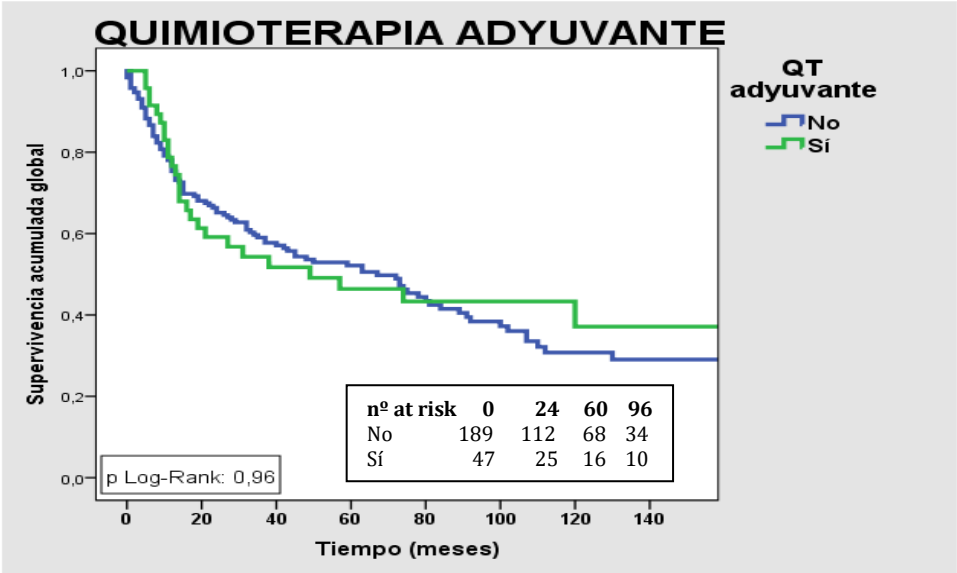
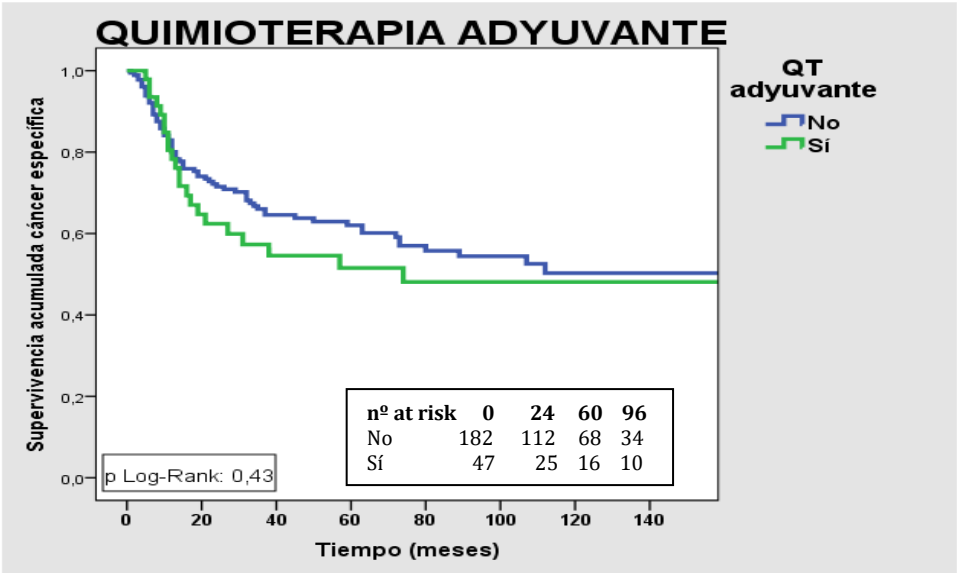


Figura 146. Curva de SCE en función de la quimioterapia adyuvante



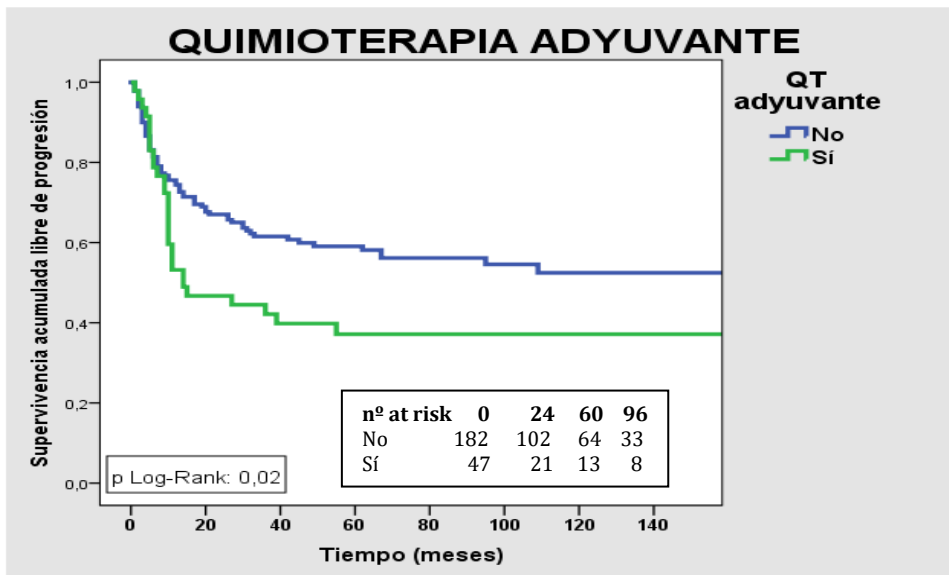


Tabla 46. Asociación de progresión y Supervivencia.

RECIDIVA				
	SG		SCE	
	HR(IC95%)	p	HR(IC 95%)	p
No		1		1
Sí	7,16 (4,78-10,72)	0,00	89,71(27,86-288,88)	0,00
p global: 0,00			p global: 0,00	

Figura 148. Curva de SG en función de la progresión

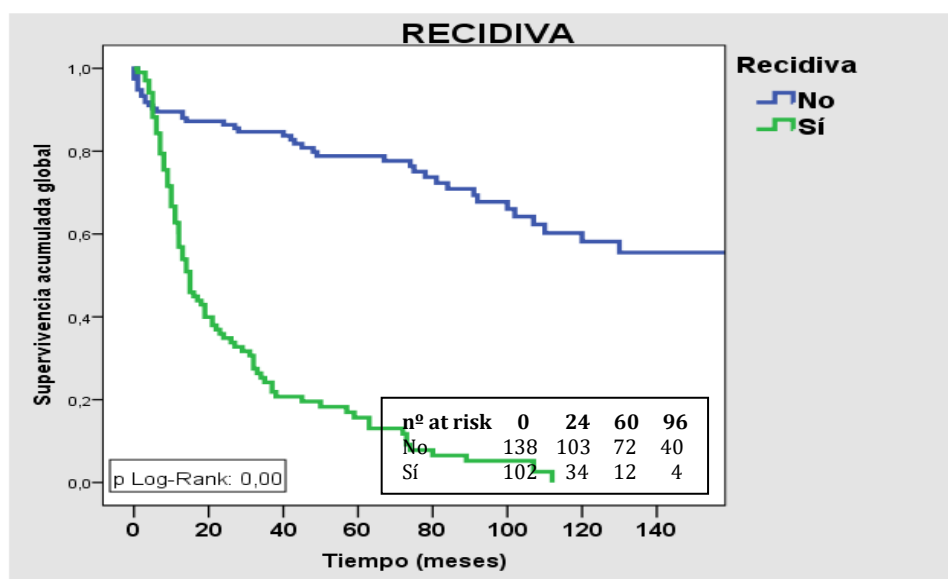


Figura 149. Curva de SCE en función de la progresión

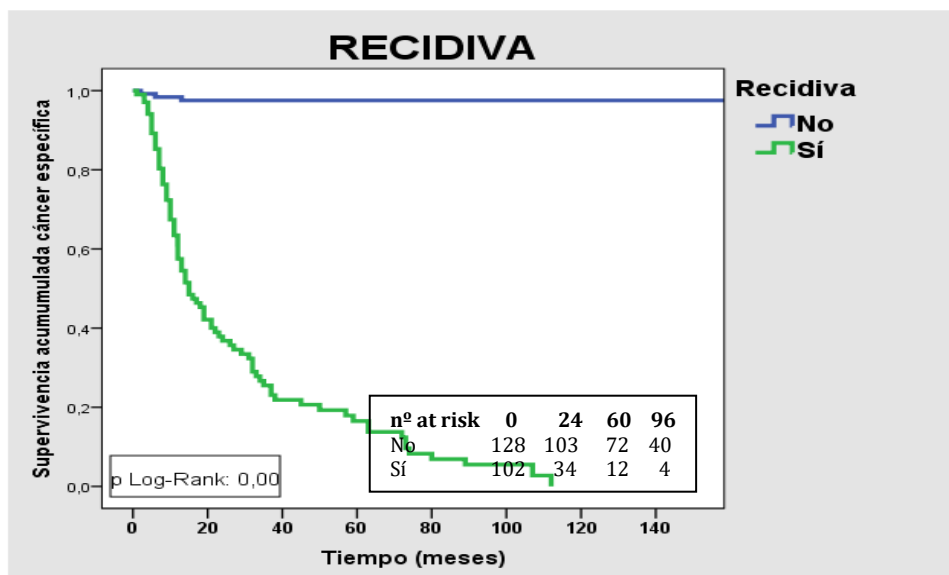


Tabla 47. Asociación de Supervivencia y progresión según localización

RECIDIVA SEGÚN LOCALIZACIÓN				
	SG		SCE	
	HR(IC95%)	p	HR(IC 95%)	p
No		1		1
Local	8,58(4,43-16,63)	0,00	105,64(28-386)	0,00
A distancia	6,56 (4,10-10,49)	0,00	79,77 (24,15-263,45)	0,00
Ambas	7,49 (4,73-11,87)	0,00	98,67(29,91-325,55)	0,00

p global: 0,00

p global: 0,00

Figura 150. Curva de SG en función de las localizaciones de la progresión tumoral

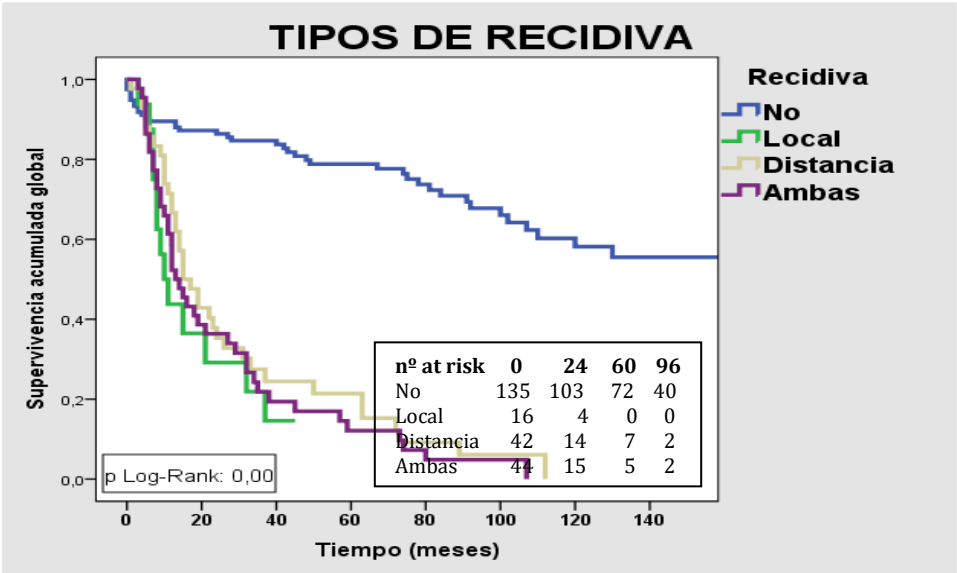
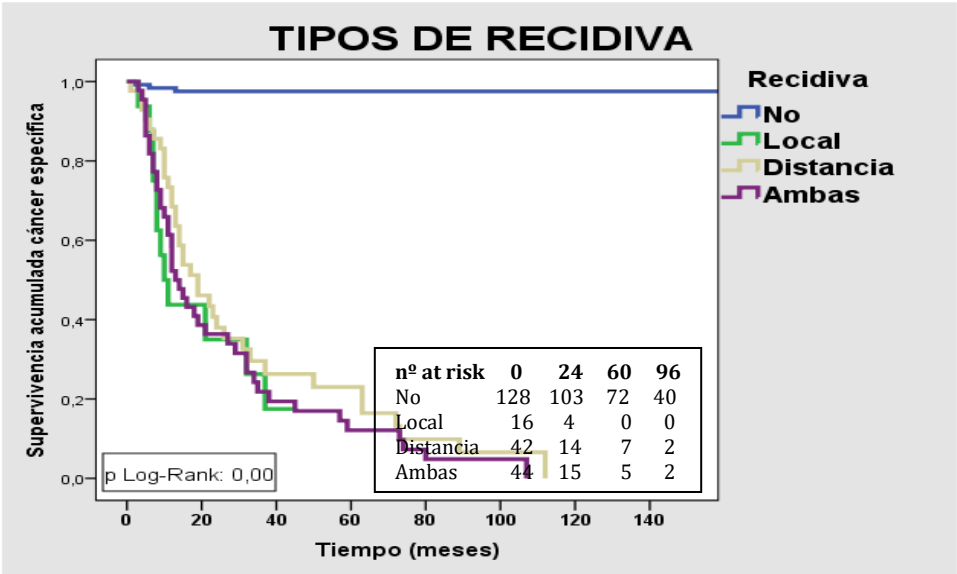


Figura 151. Curva de SCE en función de las localizaciones de la progresión tumoral



4. DESARROLLO DE MODELOS PREDICTIVOS

4.1. Modelo Predictivo de Supervivencia Global

El modelo predictivo de supervivencia global se realizó a partir de un modelo máximo. Dado que el número de eventos (muerte por cualquier causa) fue de 141, el número máximo de variables a incluir era de 14. Se incluyeron en el modelo inicial 9 variables.

No todas las variables incluidas fueron estadísticamente significativas en el estudio univariado, como ocurrió con el sexo, el grado y el CIS asociado, pero dada la importancia clínica en el CV de las mismas, se decidió incluir en el modelo máximo (Tabla 48).

Tabla 48. Modelo máximo de supervivencia global

SG
ECOG
Sexo
Edad
<65 años vs 65-75 años
<65 años vs >75 años
Hidronefrosis
Estadio T
≤ T1 vs T2
≤T1 vs T3
≤T1 vs T4
Estadio ganglionar
Grado
Carcinoma in situ
Invasión linfovascular

A partir del modelo máximo se realizó el estudio multivariado de Cox y se obtuvo el modelo final de supervivencia global, mediante la eliminación de las variables que no resultaron estadísticamente significativas (estrategia *backward*). Este criterio se mantuvo respecto a todas las variables excepto para el estadio T patológico. Si bien solo resultó estadísticamente significativa en el estadio T4 se decidió mantener dada la gran

importancia clínica que ha demostrado tener en todos los nomogramas y estudios de riesgo respecto al CV (Tabla 49).

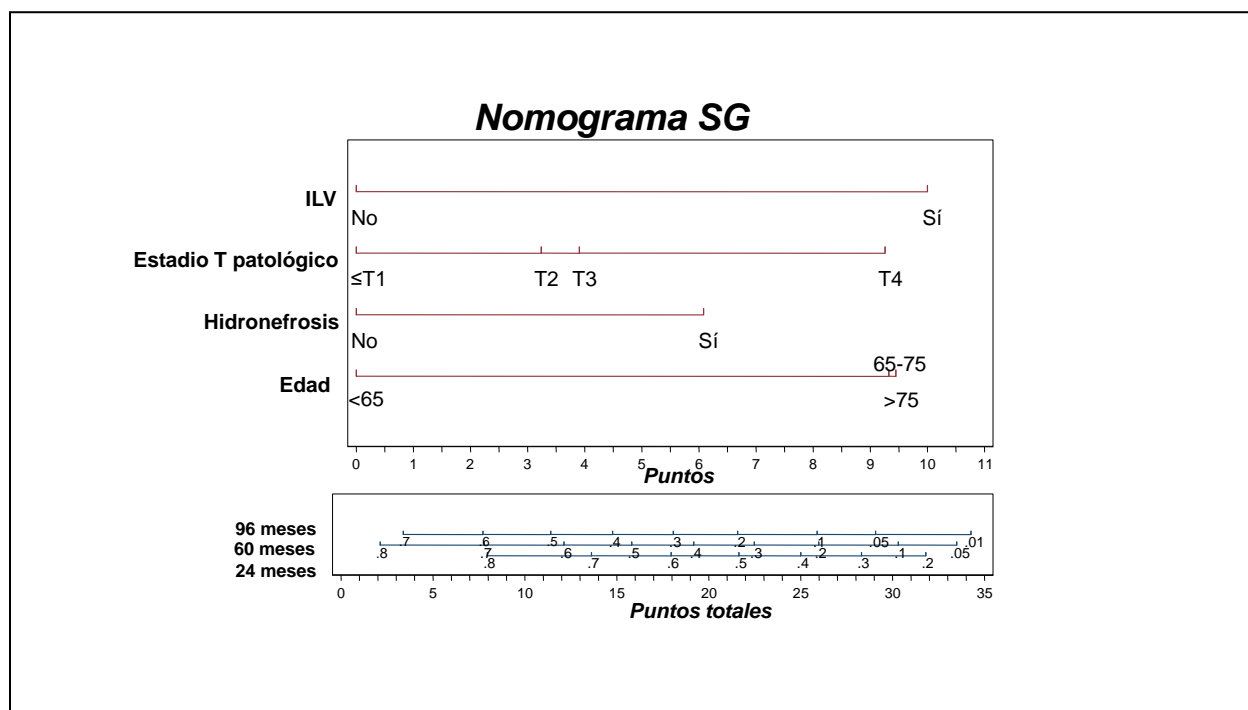
Tabla 49. Modelo predictivo final de supervivencia global

SG	HR (IC 95%)	p
Invasión linfovascular	2,28 (1,52-3,42)	0,00
Estadio T		
≤T1 vs T2	1,30 (0,71-2,39)	0,38
≤T1 vs T3	1,38 (0,79-2,38)	0,24
≤T1 vs T4	2,15 (1,14-4,05)	0,01
Hidronefrosis	1,65 (1,15-2,36)	0,00
Edad		
<65 vs 65-75	2,16 (1,47-3,18)	0,00
<65 vs >75	2,18 (1,30-3,65)	0,00

Con los coeficientes del modelo final se construyó el modelo predictivo representado en forma de nomograma para predecir la supervivencia global a los 2, 5 y 8 años de la cirugía.

Se ha construido para pacientes con el diagnóstico de CV, con cualquier tipo de histología y sometidos a una CR con intención curativa. (Figura 152)

Figura 152. Nomograma para predecir supervivencia global.



4.1.1. Valoración de la predicción del Modelo de Supervivencia global

- **Calibración**

Se analizó la calibración del modelo mediante el estudio comparativo entre la función de supervivencia global real observada en la cohorte calculada mediante Kaplan-Meier y la función de supervivencia global estimada por nuestro modelo a los 2, 5 y 8 años.

La validez de esta calibración se analizó mediante la técnica de bootstrapping con un remuestreo (n=200) (Figuras 153, 154 y 155).

Figura 153. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia global a los 2 años.

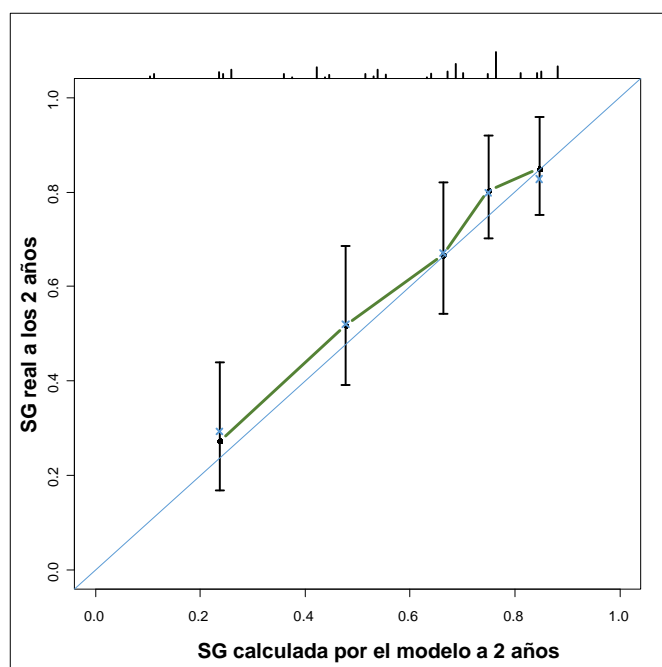


Figura 154. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia global a los 5 años.

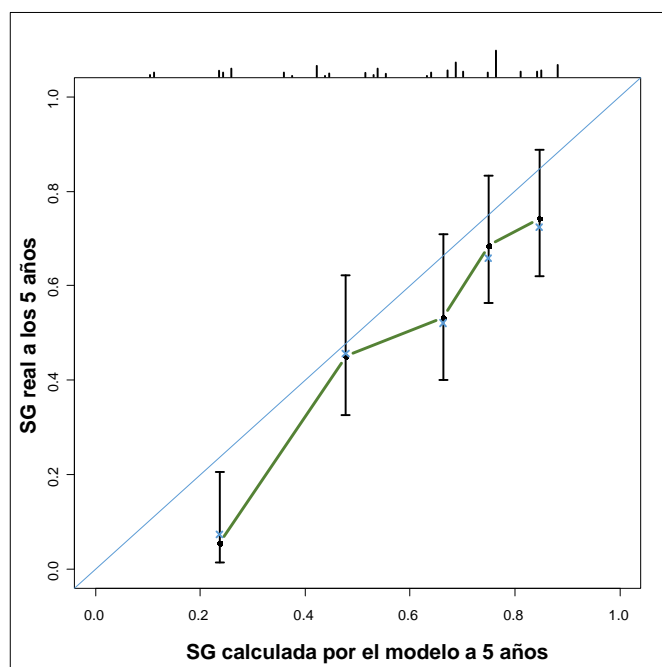
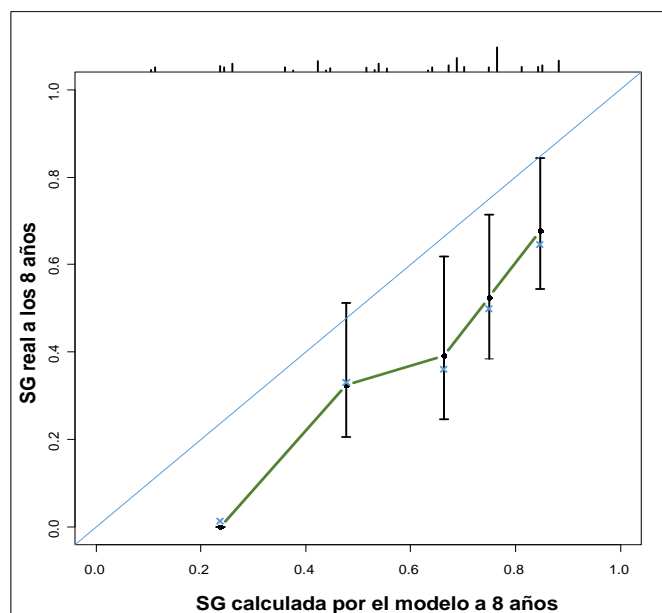


Figura 155. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia global a los 8 años.



El coeficiente de reducción calculada a partir de los resultados de bondad de ajuste del modelo (shrinkage) fue de 0,89 y la pendiente (slope) calculada mediante el remuestreo ($n=200$) fue de 0,90 siendo por tanto el sobreoptimismo de un 11% y de un 10% cuando se repetía en 200 muestras.

- **Discriminación**

La capacidad de discriminación se valoró mediante el índice de concordancia de Harrell, equivalente al área bajo la curva (AUC) en los modelos de regresión logística.

Índice de concordancia de Harrell de modelo predictivo de supervivencia global:

C-Harrell=0,70

Se realizó una validación interna nuevamente mediante remuestreo ($n=200$) obteniendo un Índice de Harrell de 0,69.

C-Harrell ajustado=0,69

4.2. Modelo Predictivo de Supervivencia Cáncer específica

Al igual que en la supervivencia global, el modelo predictivo de supervivencia cáncer específica se creó a partir de un modelo máximo (Tabla 50).

Dado que tuvieron lugar en el estudio 93 muertes debido al cáncer vesical, se podían incluir un máximo de 9 variables en nuestro modelo. Se incluyeron al modelo máximo 7 factores pronósticos.

Se mantuvo el mismo criterio que para construir el modelo predictivo para la SG, incluyendo aquellas variables por la importancia clínica en el CV, aunque no todas fueran estadísticamente significativas en el estudio univariable, como en el caso del ECOG y el CIS.

Tabla 50. Modelo máximo de Supervivencia cáncer específica.

<i>SCE</i>
ECOG
Hidronefrosis
Estadio T patológico
$\leq T1$ vs $T2$
$\leq T1$ vs $T3$
$\leq T1$ vs $T4$
Estadio ganglionar
Grado patológico
Carcinoma in situ
Invasión linfovascular

Tras realizar el análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox y la eliminación de las variables no estadísticamente significativas mediante la técnica de *backward* se obtuvo el modelo final (Tabla 51).

RESULTADOS

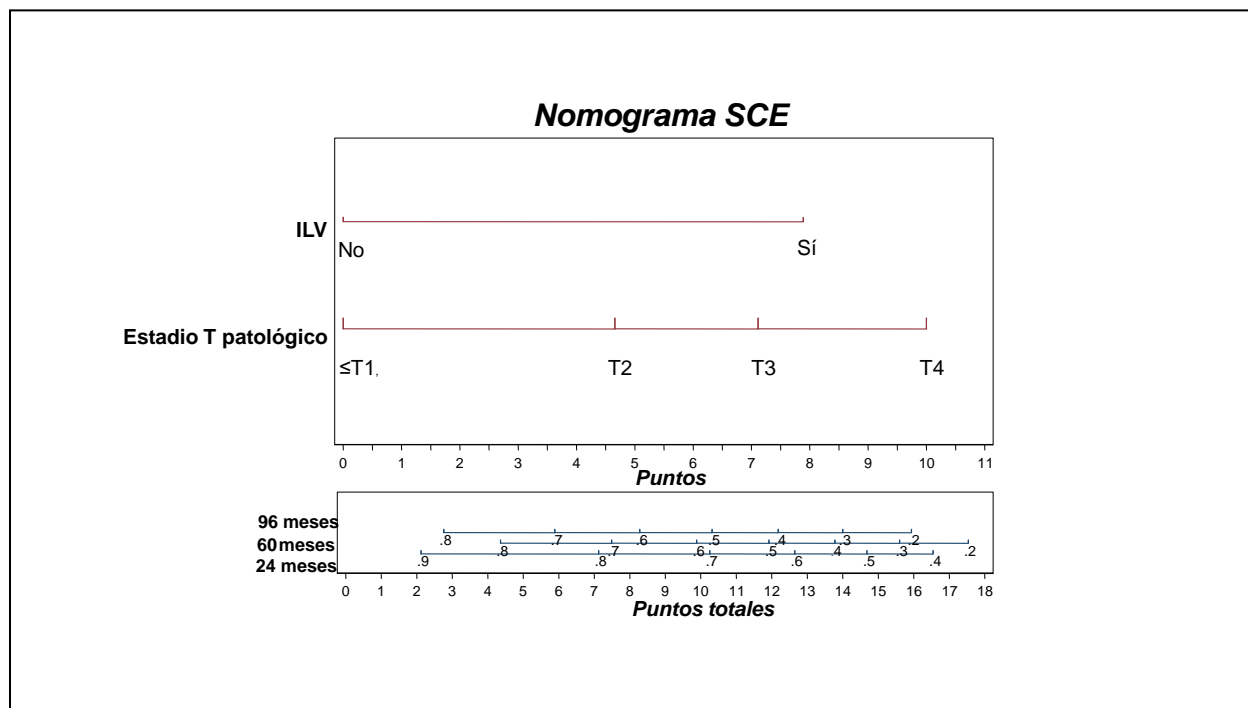
Al igual que el modelo final para supervivencia global, el modelo se construyó para ser aplicado sobre pacientes diagnosticados de CV, con cualquier histología, sometidos a CR con fin curativo.

Tabla 51 .Modelo predictivo final de supervivencia cáncer específica

<i>SCE</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
ILV	3,26 (1,97-5,39)	0,00
Estadio T		
≤T1 vs T2	2,01 (0,79-5,10)	0,14
≤T1 vs T3	2,90 (1,21-6,94)	0,01
≤T1 vs T4	4,47 (1,77-11,31)	0,00

Con los coeficientes del modelo final se desarrolló el modelo predictivo representado en forma de nomograma para predecir la SCE a los 2,5 y 8 años (Figura 156).

Figura 156. Nomograma para predecir supervivencia cáncer específica



4.2.1. Valoración de la predicción del modelo de supervivencia cáncer específica

- **Calibración**

Se realizó el estudio comparativo entre la supervivencia cáncer específica real obtenida en nuestra cohorte mediante Kaplan-Meier, y la función de supervivencia cáncer específica calculada por nuestro modelo a los 2, 5 y 8 años (Figura 157,158 y 159).

La calibración se validó mediante técnicas de remuestreo (n=200).

Figura 157. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia cáncer específica a los 2 años

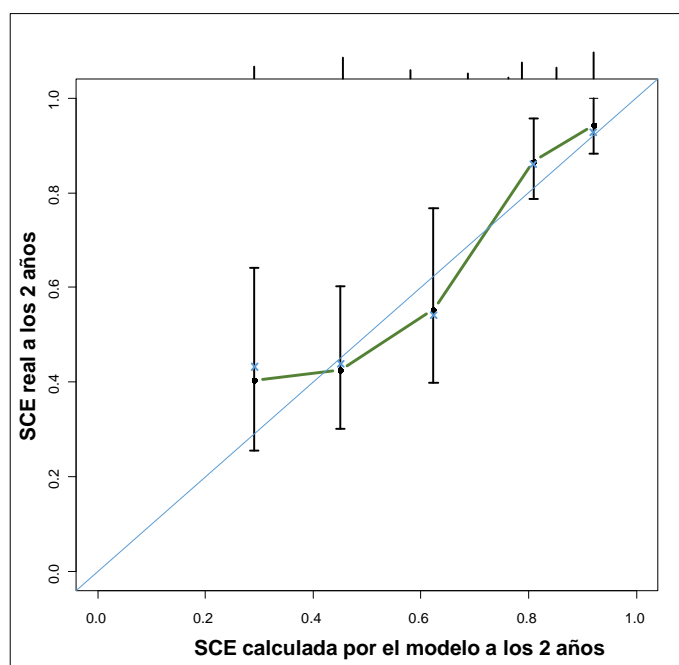


Figura 158. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia cáncer específica a los 5 años

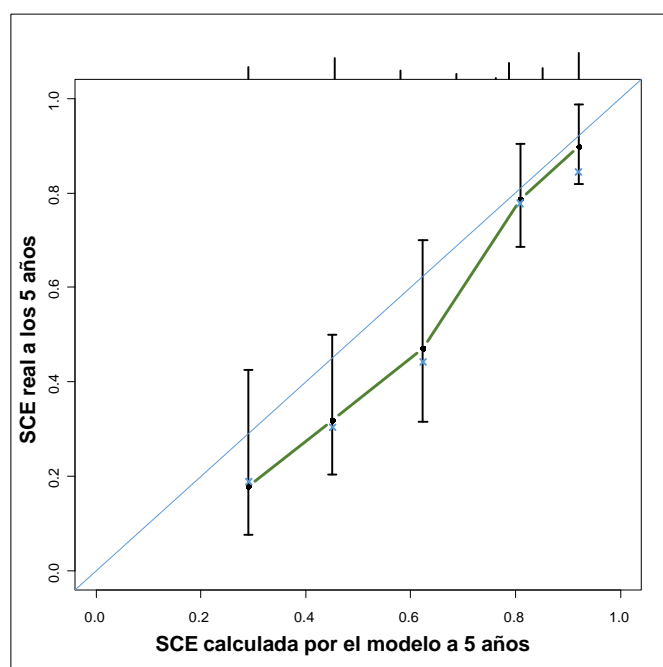
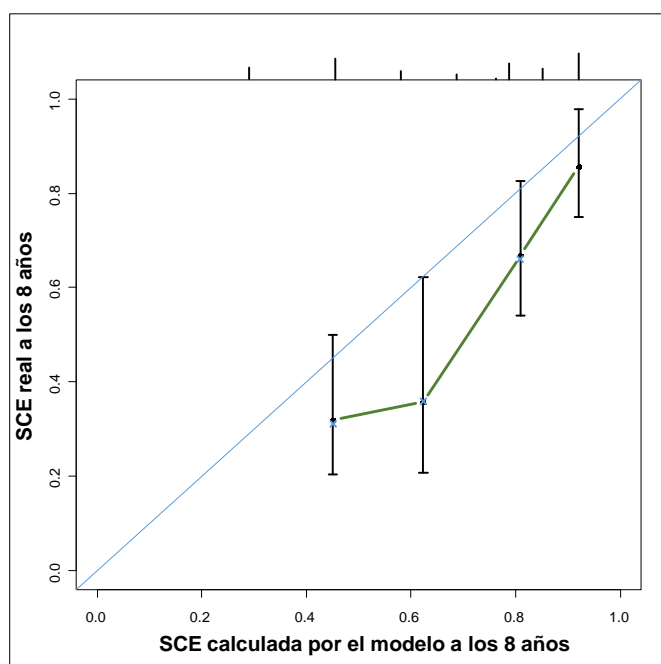


Figura 159. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia cáncer específica a los 8 años



El coeficiente de reducción calculado a partir de los resultados de bondad de ajuste del modelo (shrinkage) fue de 0,94, y la pendiente (slope) calculada mediante remuestreo (n=200) fue de 0,95, siendo el grado de sobreoptimismo de un 6% y 5% cuando se repetía en 200 muestras.

- **Discriminación**

La capacidad de discriminación de nuestro modelo predictivo se realizó al igual que en la SG con el índice de concordancia de Harrell.

Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de supervivencia cáncer específica.

C-Harrell=0,75

Se realizó una validación interna mediante remuestreo (n=200) obteniendo un Índice de Harrell de 0,74.

C-Harrell ajustado=0,74

4.3. Modelo Predictivo de Supervivencia Libre de progresión

Como se ha realizado con la SG y la SCE, se realizó primero un modelo máximo a partir de las variables clínicamente significativas, aunque no necesariamente estadísticamente significativas en el estudio univariable realizado previamente. Para el estudio máximo se incluyeron 9 variables. (Tabla 52)

Tabla 52. Modelo máximo de Supervivencia libre de progresión

<i>SLP</i>
Sexo
Edad
<65 vs 65-75
<65 vs >75
ECOG
Hidronefrosis
Estadio T patológico
≤T1 vs T2
≤T1 vs T3
≤T1 vs T4
Estadio ganglionar
Carcinoma in situ
Invasión linfovascular
Márgenes quirúrgicos

Se realizó el análisis multivariado de Cox y la eliminación de aquellas variables que no eran estadísticamente significativas mediante la estrategia de backward.

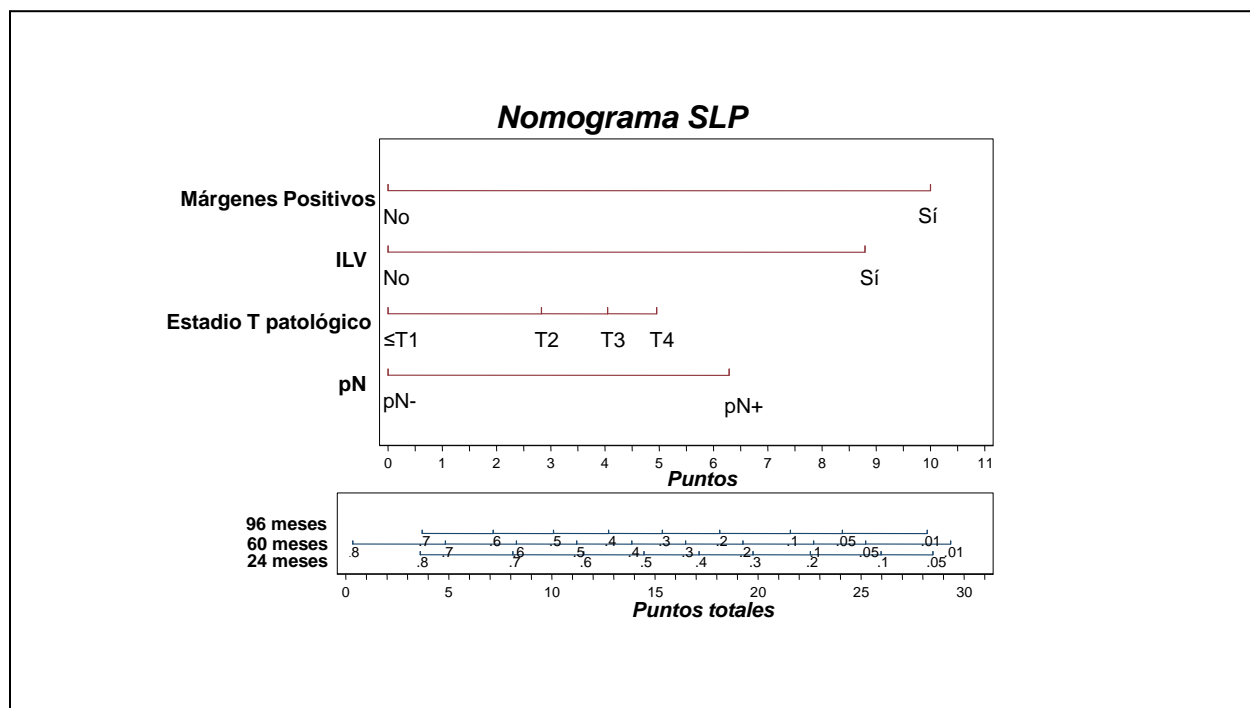
Al igual que se hizo para la creación del modelo final de SG, se mantuvo la variable de Estadio T patológico. Aunque en nuestro modelo no fue estadísticamente significativa, se consideró imprescindible mantenerla dada su importancia demostrada en la literatura como factor predictivo para la progresión en el CV (Tabla 53).

Tabla 53. Modelo predictivo de Supervivencia libre de progresión

<i>SLP</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Márgenes positivos	2,84 (1,59-5,05)	0,00
ILV	2,50 (1,52-4,11)	0,00
Estadio T patológico		
T1 vs T2	1,34 (0,61-2,92)	0,45
T1 vs T3	1,52 (0,73-3,18)	0,26
T1 vs T4	1,67 (0,72-3,88)	0,22
pN	1,92 (1,25-2,95)	0,00

Una vez obtenido el modelo predictivo final, se representó el mismo en forma de nomograma empleando los coeficientes obtenidos. Se representó para la predicción de la SLP a los 2, 5 y 8 años en pacientes diagnosticados de CV de cualquier histología y tratados mediante CR con intención curativa (Figura 160).

Figura 160. Nomograma para predecir le supervivencia libre de progresión.



4.3.1. Valoración de la predicción del modelo de supervivencia libre de progresión

- **Calibración**

La calibración se realizó al igual que para la SG y la SCE comparando la probabilidad de supervivencia libre de progresión real, obtenida mediante Kaplan-Meier y la calculada por nuestro modelo a los 2, 5 y 8 años con remuestreo (n=200) (Figuras 161,162 y 163).

Figura 161. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia libre de progresión a 2 años.

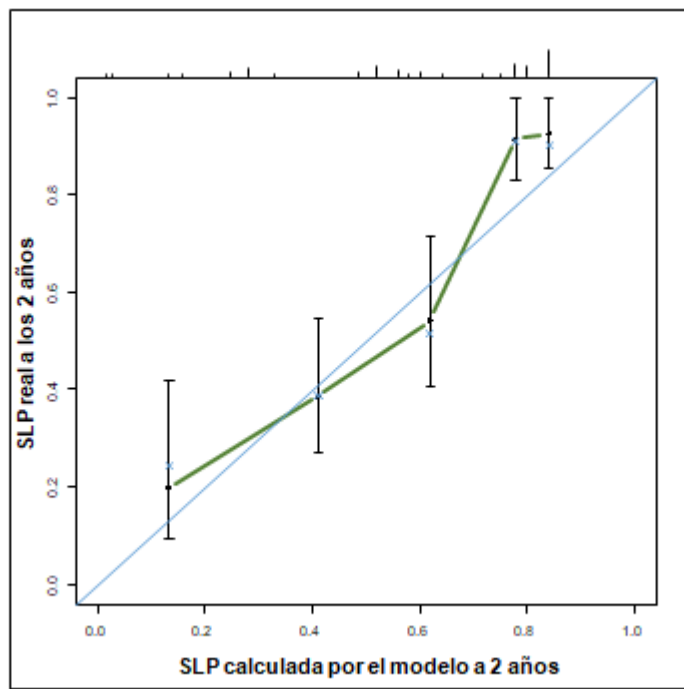


Figura 162. Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia libre de progresión a 5 años.

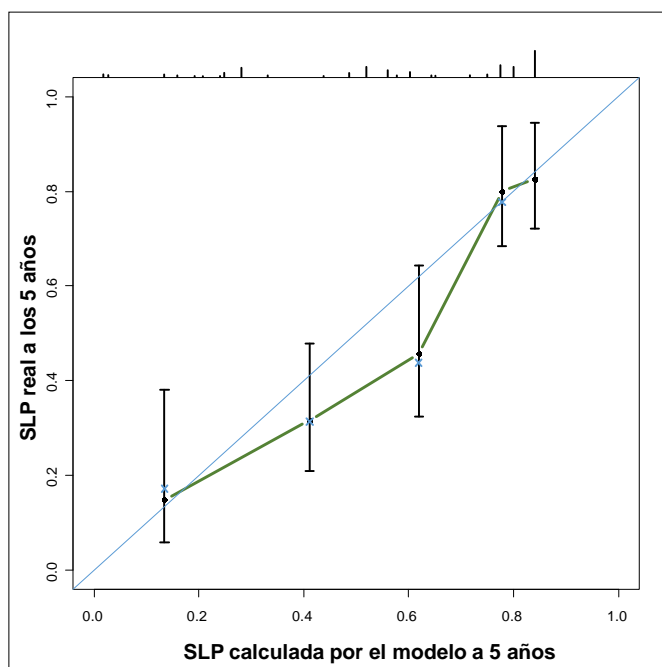
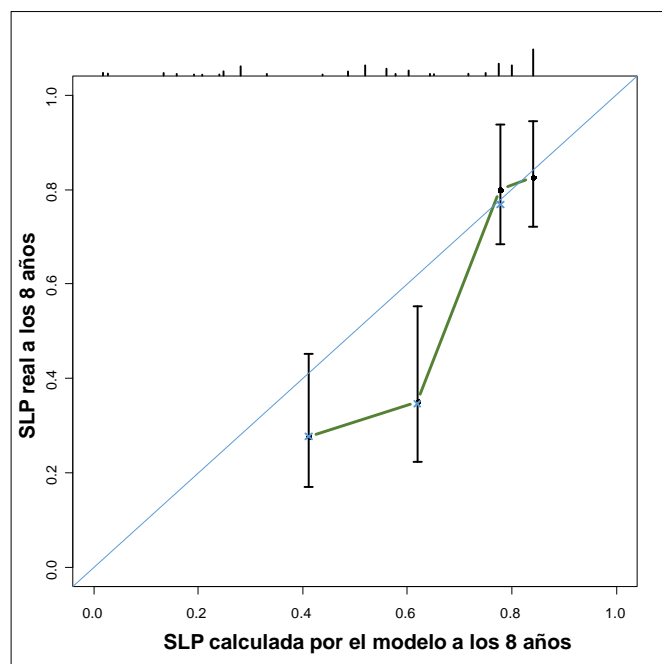


Figura 163 Gráfica de calibración del modelo predictivo de supervivencia libre de progresión a 8 años.



El coeficiente de reducción calculado a partir de los resultados de bondad de ajuste del modelo (shrinkage) fue de 0,92, y la pendiente (slope) calculada mediante remuestreo (n=200) fue de 0,93, siendo el grado de infraoptimismo de un 8% y de un 7% cuando se repetía en 200 muestras.

- **Discriminación**

La capacidad de discriminación se realizó mediante el índice de concordancia de Harrell.

Índice de concordancia de Harrell del modelo predictivo de supervivencia libre de progresión:

C-Harrell=0,75

Se realizó una validación interna mediante remuestreo (n=200) obteniendo un índice de Harrell de 0,74.

C-Harrell ajustado=0,74

5. VALIDACIÓN EXTERNA DE NOMOGRAMA DE XYLINAS

El modelo de Xylinas se creó en 2012 con el fin de determinar qué pacientes con un estadio pT1-T3N0 se podrían beneficiar de un tratamiento adyuvante tras la CR y linfadenectomía obturatriz bilateral. Para ello se determinó la SLP a los 2, 5 y 7 años tras la CR y la SCE a los 2, 5 y 7 años tras la CR.

Se incluyeron pacientes de 10 centros diferentes con los siguientes criterios de exclusión:

-pT0, pTa, pTis

-pT4

-pN+

-Antecedentes de tratamiento con quimioterapia o radioterapia

-Histología no urotelial

RESULTADOS

El modelo por tanto se realizó sobre 2145 pacientes pT1-T3pN0, con validación interna y externa del mismo.

Los predictores empleados en el modelo multivariante para la SCE fueron: (Tabla 54)

Tabla 54. Variables del modelo multivariante de Xylinas para SCE

SCE Xylinas	HR	p
Estadio T		
T1 vs T2	1,11	0,6
T1 vs T3	2,49	0,00
ILV	2,07	0,00
Márgenes positivos	2,21	0,00
Índice Harrell	66,4	

Los predictores empleados en el modelo multivariante para la SLP fueron (Tabla 55):

Tabla 55 Variables del modelo multivariante de Xylinas para SLP

SLP Xylinas	HR	p
Estadio T		
T1 vs T2	1,06	0,7
T1 vs T3	2,15	0,00
ILV	2,18	0,00
Márgenes positivos	2,07	0,00
Índice de Harrell	65,0	

De nuestra muestra, se excluyeron los pacientes siguiendo los mismos criterios de exclusión utilizados por Xylinas, con el objetivo de validar sus modelos a nuestra población, obteniendo una muestra de 91 pacientes.

La capacidad predictiva de este modelo se evaluó mediante el índice de concordancia de Harrel. Se obtuvieron los siguientes resultados:

C-Harrell para SCE=0,72

C-Harrell para SLP=0,72

DISCUSIÓN

V-DISCUSIÓN

El cáncer vesical es la novena enfermedad oncológica a nivel mundial. A pesar del tratamiento agresivo mediante cistectomía radical que se pueda realizar una vez diagnosticada la enfermedad músculo invasiva o no invasiva pero no respondedora al tratamiento conservador, el cáncer vesical continúa presentando una alta tasa de recurrencia y mortalidad.

Si bien la incidencia ha podido disminuir en algunos países, España es en el momento actual uno de los países Europeos con más alta incidencia, en parte debido al consumo elevado de tabaco en los años 1980 y 1990, reflejándose en la incidencia actual^{2, 17}.

Respecto al tiempo entre el diagnóstico y el momento de la CR nuestra mediana de tiempo fue de 57 días, un resultado positivo dado que se asocia a peor pronóstico a partir de los 120 días^{139, 175}.

Hemos querido valorar los factores pronósticos descritos en la literatura y observar su influencia en nuestra población.

1. FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

1.1. Factores demográficos

Edad

La edad se ha relacionado no sólo con un aumento en la morbilidad tras la realización de la CR, sino también con un aumento de la mortalidad perioperatoria^{90, 176}. **Lughezzani** confirma la edad como determinante en la mortalidad global del CV, pero no en la mortalidad cáncer específica¹⁵¹.

Sin embargo, existen estudios donde no se ha logrado demostrar que la edad sea un factor pronóstico relacionado con la mortalidad, instando a realizar este tratamiento en pacientes mayores de 70 años.

Clark en 2004 no pudo demostrar diferencias en la tasa de mortalidad operatoria ni en las complicaciones tempranas comparando pacientes jóvenes con pacientes mayores (mayores de 70 años), concluyendo que la CR se podía realizar en pacientes mayores siempre y cuando se realizara una selección preoperatoria del paciente¹⁷⁷.

A esta misma conclusión llegó **May** en 2007 y **Weizer** en 2006, insistiendo en la necesidad de realizar una selección del paciente no en base a la edad sino a su estado cardiopulmonar y a su valor ASA^{125, 178}.

En nuestra serie, los pacientes presentaban una edad media de 65 años, sin diferencia respecto a otras series^{179, 180}, con un porcentaje bajo de pacientes mayores de 75 años, si bien se evidenció que los pacientes de mayor edad se concentraban en los últimos 5 años del estudio, seguramente por la mayor esperanza de vida de la población que conlleva cirugías en pacientes cada vez más mayores. La edad demostró ser factor pronóstico en cuanto a la supervivencia global tanto en el estudio univariable como multivariable, mientras que no influyó en la SCE ni en la SLP.

Sexo

Diferentes estudios han demostrado que los tumores vesicales se presentan en estadios más avanzados en las mujeres respecto a los hombres^{10, 181}. Teorías sobre las causas de esta presentación más avanzada se apoyan en la posibilidad de un diagnóstico más tardío debido al diagnóstico diferencial con patología benigna que se realiza en las mujeres que se presentan con hematuria, la clínica de presentación más frecuente en el CV.

En el estudio realizado por **Scosyrev** la mortalidad a los 3 años del diagnóstico era significativamente mayor en las mujeres que en los hombres¹⁰.

Horstmann solo pudo demostrar una peor supervivencia global de las mujeres respecto a los hombres en los TMI, sin demostrarse diferencia en la supervivencia de los TNMI. Sin embargo, a diferencia de otros estudios, en su población las mujeres se presentaron con tumores menos agresivos que los hombres¹²⁶.

Respecto a nuestra población, la incidencia en las mujeres es baja, tan solo de un 8,5%, algo menor que en otras series, donde llegan a alcanzar entre el 15-20% de la muestras^{146, 180}. No se pudo demostrar ninguna diferencia en la supervivencia en las mujeres respecto a los hombres.

Raza

El CV se desarrolla preferentemente en pacientes de raza blanca. Al igual que ocurre con el sexo femenino, el CV en los pacientes de raza negra se presenta en estadios más avanzados y con variantes histológicas más agresivas¹⁸². **Scosyrev** demostró una mayor mortalidad en los 3 primeros años en estos pacientes respecto a los pacientes de raza blanca¹⁰, mientras **Prout** solo pudo demostrar diferencias en la supervivencia a favor de la raza blanca en los CV en estadio T2 y T3.

Dado que en nuestra población más del 95% son pacientes de raza caucásica, no se ha tenido en cuenta esta variable a la hora de realizar el estudio estadístico.

1.2. Hábitos tóxicos

Tabaco

El tabaco es el carcinógeno humano más común que existe. Según la estimación de la OMS, en 2013 más de un billón de personas eran fumadores en el mundo y aproximadamente 6 millones morían por patologías directamente relacionadas con el tabaco¹⁸³.

La inhalación de tabaco representa el factor de riesgo más frecuente en el CV, estando presente hasta en un 50% de los pacientes¹⁸. El riesgo desarrollado por el consumo de tabaco se ve disminuido una vez cesa el consumo del mismo, cayendo el riesgo hasta un 40% en 1-4 años²². Sin embargo, el riesgo de mortalidad cáncer específica en pacientes fumadores o exfumadores es mayor que en aquellos pacientes que nunca han fumado¹⁸³. Nuestra población era o había sido fumadora en más del 80% de los casos, reflejando el consumo elevado de tabaco en nuestra población, a pesar de no observarse influencia sobre la supervivencia.

La prevalencia del tabaco respecto al sexo ha sido siempre mayor en los hombres, aunque en los últimos años esta prevalencia se está equiparando entre sexos¹⁸. Sin embargo en nuestra población la prevalencia continúa siendo muy superior en los hombres respecto a las mujeres.

1.3. Antecedentes médico-quirúrgicos

IMC

La obesidad se ha descrito como un factor pronóstico de complicaciones perioperatorias¹⁸⁴.

Hafron¹⁸⁵ no logró demostrar su valor pronóstico en la supervivencia del CV tras la cistectomía, mientras que en un estudio realizado por **Chromecki** se observó la relación de la obesidad con la recurrencia así como con la mortalidad global y cáncer específica¹⁸⁶.

Por el contrario, existen estudios donde la desnutrición, incluyendo valores de IMC bajos, así como valores de albúmina bajos, se correlaciona con una peor supervivencia¹²⁷.

En nuestra población, el sobrepeso y la obesidad actuaron como factor protector respecto al IMC menor de 25, pudiendo incluir este último grupo pacientes desnutridos lo que explicaría nuestros resultados.

Albúmina

Los niveles bajos de albúmina preoperatoria se han considerado un factor de riesgo en la morbilidad tras la cistectomía radical, existiendo por ejemplo un aumento de hernias paraestomales en estos pacientes como describe **Donahue**¹²⁸.

Gregg, demostró que un déficit nutricional se asociaba a un aumento de la mortalidad perioperatoria así como a una disminución en la SG. Este estudio consideró como pacientes con déficit nutricional a aquellos que presentaban niveles de albúmina menores a 3,5 g/dl y a aquellos que presentaban un IMC menor de 18,5 o que habían presentado una pérdida involuntaria de peso antes de la cirugía mayor del 5%¹²⁷.

Djaladat también pudo demostrar una menor SG así como una menor SLP en pacientes con niveles bajos de albúmina¹⁸⁷ y **Lambert** concluyó que existe un aumento casi del doble en la MG y de 1,5 en la MCE en aquellos pacientes con unos valores bajos de albúmina preoperatoria¹⁸⁸.

Algo más del 20% de nuestra población presentó valores menores de 3,5 g/dl, disminuyendo la SG, la SCE y la SLP de forma estadísticamente significativa

Radioterapia previa

Se ha demostrado un aumento del riesgo de padecer un tumor urotelial en pacientes sometidos a radiación para su tratamiento de cáncer de próstata o cérvix¹⁸⁹ y aquellos que desarrollan un tumor urotelial desarrollarán un cáncer más avanzado y con peor supervivencia^{27, 28}.

Un porcentaje muy bajo de nuestros pacientes había recibido este tratamiento (2,6%) y por ello creemos que esta variable no influye en la supervivencia de nuestra muestra.

Índices de comorbilidad asociada

La comorbilidad se define como cualquier enfermedad o condición que presenta el paciente que puede influir en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico en una enfermedad determinada. Los pacientes con carcinoma urotelial con frecuencia presentan comorbilidades asociadas importantes.

Se considera la comorbilidad un predictor independiente y significativo para SG en el CV en pacientes sometidos a CR¹⁹⁰.

- **Índice de Charlson:** Es el índice de comorbilidad más estudiado. Se incluyen 19 enfermedades que han sido seleccionadas en base al peso de su asociación con la mortalidad y cada una de ellas aporta una puntuación, yendo los valores de 0 a 30. Ha sido demostrado su utilidad como factor predictor en la mortalidad global tras la CR^{130, 191}. **Mayr** sólo pudo demostrar su asociación con la mortalidad global, mientras que **Miller** demostró su asociación con la MCE¹²⁹.

El índice de Charlson ajustado a la edad consiste en asociar la comorbilidad a la edad, y estudios han comprobado que valores altos se asocian a una mayor mortalidad global¹⁹².

- **Sistema de clasificación de la Sociedad Americana de anestesiología (ASA):** **Mayr** demostró que el ASA es una variable significativa para valorar la mortalidad en los primeros 90 días de la cirugía. Pacientes con valores de ASA mayor o igual a 3 presentaban un riesgo 8 veces mayor de muerte a los 90 días de la CR¹³⁰. También se considera una variable significativa a la hora de valorar la MCE¹⁹³.

Más del 60% de nuestra población presentaba valores entre el 3-5 del Índice de Charlson y respecto al ASA, nuestra serie mostró pacientes con valores de ASA II-III en su mayoría, concordando con los valores de otros estudios^{180, 193}.

El Índice de Charlson actuó como un factor predictivo en el caso de la SG y SCE, sin influir en la SLP, en acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios mencionados previamente.

Respecto al ASA, también actuó como un factor predictivo en la SG, sin influir en cambio en la SCE ni SLP.

1.4. Estado general

El estado general del paciente se emplea en la clínica diaria dado que se correlaciona con la SCE y de SG, así como con la respuesta al tratamiento¹⁹⁴. Las dos escalas más empleadas habitualmente son la escala ECOG y la escala Karnofsky.

Escala ECOG

La escala ECOG es una forma de medir la calidad de vida de un paciente oncológico. Fue diseñada por la Eastern Cooperative Oncology Group y validada posteriormente por la OMS. Valora las capacidades del paciente en su vida diaria puntuando de 0 a 5.

Respecto al CV, **Mayr**¹⁹³ demostró su relación en la SG pero no con la SCE.

Escala Karnofsky

La escala Karnofsky mide la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar las tareas rutinarias. Los valores oscilan entre 0 y 100.

Weizer reflejó que valores menores o iguales a 80 se asociaban a cambios en la decisión del tratamiento a realizar en el paciente, en muchos casos decidiéndose no realizar la cistectomía. También un valor de 80 o menor se asociaba a un aumento en la mortalidad global^{178,195}.

En nuestra serie, la gran mayoría presentó valores altos de estas escalas (Un 80 % presentaba un ECOG 0-I y otro 80 % un valor mayor de 80 en la Escala de Karnofsky), posiblemente por la selección de los pacientes con mejor estado general antes de plantearles la cirugía radical. Estos valores son mejores que en otras series, donde los pacientes presentaron peor estado general antes de ser sometidos a la CR¹³⁰.

Mientras que tanto el ECOG como el Karnofsky actuaron sobre la SG en el estudio univariante, no fueron factores pronósticos para la SCE ni la SLP.

2. FACTORES ASOCIADOS AL TUMOR

2.1. Antecedentes de carcinoma vesical

RTU vesical previa

Van de Bosch⁶⁹, al igual que otros autores¹³⁵ han considerado que pacientes con TNMI pero con alto riesgo de progresión (T1G3) presentan una peor supervivencia cáncer específica una vez sometidos a la CR si previamente han sido tratados de forma conservadora mediante RTUv e instilaciones vesicales.

Schrier contemplaba una SCE dos veces mayor en los pacientes primarios infiltrantes que aquellos que eran sometidos a una CR una vez habían progresado⁵¹. Sin embargo **Lee** no pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos grupos¹⁹⁶.

Aproximadamente un 25 % de nuestros pacientes presentaban antecedentes de RTU vesicales previas, habiendo progresado más de un 10% a un tumor músculo infiltrante en el seguimiento. Estos valores de progresión concuerdan con estudios realizados previamente, que oscilan entre el 10 y 13%^{70, 197}.

Al contrario de lo observado en estos estudios, el antecedente de RTU vesical no se asoció con una peor supervivencia en nuestros pacientes.

Instilaciones vesicales

Al igual que se ha evidenciado una peor SCE en los pacientes que han progresado desde TNMI respecto a los pacientes diagnosticados de un tumor infiltrante desde el inicio, se ha planteado la duda de si las instilaciones vesicales proporcionan un retraso en el tratamiento definitivo ,produciéndose una peor supervivencia en estos pacientes una vez son sometidos a la CR.

Lambert observó un aumento de la utilización de las instilaciones vesicales en un periodo de tiempo, coincidiendo con pacientes con peor SCE una vez que habían progresado respecto a pacientes de periodos anteriores donde no se habían empleado las instilaciones vesicales con tanta frecuencia. Aunque no pudo demostrarse el haber recibido instilaciones vesicales como un factor predictor como tal, suponía una posible relación de las instilaciones vesicales con una menor supervivencia¹⁹⁸.

La gran mayoría de nuestros pacientes con antecedentes de RTU vesicales no músculo infiltrantes habían recibido instilaciones anteriormente y en ellos no se evidenció una peor supervivencia.

2.2. Características del tumor previo a la CR

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral ha sido asociado a la agresividad tumoral, confiriendo un peor pronóstico a la enfermedad cuanto mayor es el tumor¹³¹. Mientras Pollack estableció el corte en 5cm, estudios posteriores han considerado que un tamaño mayor o igual a 3 cm ya es un factor predictivo independiente de MCE¹⁹⁹.

Fung²⁰⁰ demostró relación del tamaño tumoral con la presencia de metástasis a distancia mientras que **Soave**¹³² consideró el tamaño tumoral como un factor predictivo independiente para la MCE sin poder demostrar influencia del tamaño sobre la SLP.

Los tumores en nuestra serie fueron ≥ 3 cm en más del 50 %, similar a otras series¹³¹, y coincidiendo con los estudios descritos previamente, se demostró una menor supervivencia tanto global como cáncer específica, así como una mayor tasa de progresión de la enfermedad, con diferencias estadísticamente significativas en los tumores mayores a 3 cm.

Multiplicidad tumoral

La multiplicidad tumoral en vejiga se ha descrito en diferentes estudios como un factor pronóstico a la hora de desarrollar un tumor urotelial secundario, ya sea a nivel uretral como en el tracto urinario superior^{115, 201}.

Nuestros tumores se presentaron como múltiples en aproximadamente un 50% de los casos, demostrando una menor SG, SCE y menor SLP.

No se estudió específicamente la relación con la recidiva uretral o a nivel del TUS, por el escaso número de pacientes de nuestro estudio que la presentaron (solamente 4 con recidiva uretral y 8 con tumor secundario en el TUS).

Hidronefrosis

La hidronefrosis, ya sea unilateral como bilateral, es un factor predictivo significativo de enfermedad avanzada en el CV. Diferentes grupos de investigación han demostrado la relación entre la hidronefrosis al diagnóstico de un CV y la supervivencia cáncer específica y global^{133, 202}.

Stimons señaló la hidronefrosis como un factor predictivo independiente de enfermedad extravesical y afectación ganglionar. Sus resultados revelaron inicialmente que la hidronefrosis actuaba como un factor predictor en la SG, aunque perdió la significación ajustado a las diferentes variables²⁰³.

Un estudio realizado por **Bartsch** sí logró probar la hidronefrosis como un factor predictivo independiente para la SLP y la SCE. Determina la posible utilidad de la hidronefrosis sin la presencia de afectación tumoral a nivel del orificio ureteral para valorar la necesidad de tratamiento adyuvante¹³⁴.

En nuestro estudio uni y multivariable, la presencia de hidronefrosis actuó de forma estadísticamente significativa como factor pronóstico en la SG, mientras que no lo fue en el estudio multivariante para la SCE ni la SLP.

Citología de orina

Bell²⁰⁴ estudió la capacidad predictiva de recurrencia y progresión de la citología de orina en los tumores superficiales, no lográndose demostrar. **Yang**¹²² tampoco obtuvo resultados significativos como factor predictor.

Hasta el momento la citología no ha demostrado ser un factor pronóstico en los pacientes sometidos a una CR. Es una herramienta útil para el seguimiento de los tumores superficiales y en algunos pacientes sometidos a la CR.

En nuestro estudio en cambio, la citología sí se mostró como factor predictivo en la SG, sin influir sobre la SCE ni la SLP. En muchos de nuestro pacientes la citología de orina no se solicitó y se sometió directamente a la CR tras el diagnóstico de un tumor infiltrante.

2.3. Factores asociados al tumor tras la CR

Derivación intestinal

No se han observado diferencias significativas en la tasa de mortalidad en base a las derivaciones intestinales realizadas en diferentes estudios^{205, 206}.

Sin embargo, en nuestra población, los pacientes presentaron una mejor supervivencia en el caso de las derivaciones continentales respecto a las ureteroileostomías cutáneas. Una de las causas más probables de este resultado sea debido a la selección de pacientes con menor edad, mejor estado general y menor comorbilidad, así como estadios menos avanzados a la hora de someterles a una derivación continente, dando como resultado una mejor supervivencia global, cáncer específica y libre de progresión en el estudio univariable.

Carcinoma de próstata asociado

Se describe una incidencia muy variable de carcinoma de próstata incidental en la pieza de cistoprostatcetomía, con valores de un 20-40%¹⁵⁰.

En un metaanálisis realizado por **Fahmy** en 2017 se describe una diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad, siendo mayor la prevalencia en pacientes de mayor edad. La única asociación estadísticamente significativa que se encontró en este estudio respecto al CV fue la ILV. Los valores de PSA no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin carcinoma prostático. También se demostró una menor SG a 5 años en los pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo, no se estudió la SCE ni la SLP, por lo que este aumento de la SG se podría deber al aumento de edad de estos pacientes¹⁴⁹.

En otro estudio realizado por **Buse**¹⁵⁰ en 2012 también se asoció el carcinoma de próstata a un aumento de la mortalidad global y a una asociación estadísticamente significativa a la edad, siendo la mediana de edad de 67 años en los pacientes con cáncer de próstata respecto a los 65 años en los pacientes sin carcinoma prostático. Los valores de PSA no se tuvieron en cuenta en este estudio.

Pignot²⁰⁷ obtuvo una incidencia de cáncer de próstata incidental del 25%, presentando la mayoría una enfermedad órgano-confinada. Presentaban una mediana de PSA de 2,1 ng/ml preoperatorio, siendo el 75% un Gleason 3+3 y el 90% un pT2. La recidiva bioquímica fue escasa y el pronóstico del paciente dependió del pronóstico de su CV. La mediana de edad fue de 70 años.

En nuestro estudio, la presencia de un adenocarcinoma prostático incidental alcanzó unas cifras más bajas de las descritas en la literatura (11,7%, 31 pacientes). Esta baja incidencia se podría deber a un problema en el grosor de las muestras talladas por anatomía patológica, dado que se ha observado un mayor incidencia cuando el tallaje ha sido menor de 2,5 mm respecto a aquellas muestras de 3-5 mm¹⁴⁹.

La mediana de edad de nuestros pacientes con cáncer prostático fue de 69 años (RIQ: 65-73), respecto a la mediana de 65 años de aquellos que no presentaron un carcinoma incidental.

No se dispone de los valores de PSA preoperatorios ni de las características del tumor prostático, en cuanto a Gleason y estadio clínico y patológico, pero el pronóstico del paciente ha sido determinado en todos los casos por la evolución de su CV.

Histología

El carcinoma urotelial tiene una alta capacidad para la diferenciación celular, obteniendo de esa manera diferentes variantes del mismo, siendo las más frecuentes la variante escamosa y la variante de adenocarcinoma. Para considerar un carcinoma escamoso puro o un adenocarcinoma puro, no debe existir componente de carcinoma urotelial en la pieza de CR. Es conveniente especificar la cantidad de histología divergente dado que parece ser significativo en el grado de agresividad¹⁴³.

Los carcinomas uroteliales con histología mixta confieren una agresividad local y predicen de una forma significativa la presencia de enfermedad extravesical⁴¹. Se asocia además a la existencia de extensión ganglionar, y predice la recurrencia local tras la CR²⁰⁸.

Sin embargo, en el estudio realizado por **Kim**⁴¹ no se pudo demostrar una SCE menor frente a la histología urotelial pura. Estos resultados no concuerdan con aquellos obtenidos por **Antunes**¹⁴⁴ y por **Ehdaie**²⁰⁹ donde sí se demostró una menor SCE en los pacientes con variantes histológicas del carcinoma urotelial.

En nuestra serie no se especificaron las variantes histológicas de los tumores uroteliales, siendo incluidos todos en el grupo de carcinoma urotelial. Sí se separaron las histologías puras de carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas. El resto de histologías (5 pacientes) se agruparon en un grupo aparte. Obtuvimos un porcentaje más alto de lo común de histologías no determinadas, donde un paciente era un sarcoma y los otros presentaron una desdiferenciación tan importante que no les pudo clasificar en ningún grupo.

Comparando con otros estudios, nuestros porcentajes de carcinomas escamosos (2,2%, 6 pacientes) fueron algo menores de lo habitual, mientras que el porcentaje de adenocarcinomas puros (1,5%, 4 pacientes) sí concordaron con lo descrito en la literatura³⁸.

No se demostró una menor supervivencia de nuestros pacientes respecto a la diferente histología, probablemente debido al escaso número de tumores distintos al urotelial.

Estadio T patológico

El estadio T patológico junto con el estadio ganglionar es la variable que ha demostrado ser el factor pronóstico más importante a la hora de valorar la evolución de la enfermedad vesical tras la CR, tanto respecto a la progresión como a la mortalidad^{123, 210}.

Respecto a la SG, en el análisis univariante de nuestra serie se observó un mayor riesgo de mortalidad global en los estadios $\geq pT3$, sin poderse demostrar esta significación en los estadios $\leq pT2$ desglosados. Esto mismo ocurría en el estudio de Stein, donde la significación se observaba al agrupar los estadios en $\leq pT3a$ y $\geq pT3b$, pero no de forma separada²⁰⁵.

Una vez realizado el estudio multivariante, sólo permanecían diferencias significativas en la SG en el estadio pT4. El resto de estadios no se diferenciaron entre ellos en la SG.

Estos resultados no están en consonancia con los resultados logrados en otros estudios, donde se ha evidenciado una diferencia estadísticamente significativa en todos los estadios T patológicos tanto en el estudio univariante como en el multivariante. A pesar de buscar comorbilidades asociadas que produjeran una mayor mortalidad global en los estadios menos avanzados, sin influir por tanto en la SCE, no hemos logrado obtener una explicación clara a estos resultados.

La SCE presentó diferencias estadísticamente significativas en los estadios $\geq pT3$ respecto a los $\leq pT2$, tanto en el estudio uni como multivariable, quedándose en el estudio multivariante como la variable con el mayor HR en el caso del estadio pT4.

En cuanto a la SLP, grandes series han informado sobre la asociación de un peor pronóstico y el desarrollo de metástasis en relación a la profundidad del tumor, por lo que el riesgo de progresión tras la CR aumenta cuanto más avanzado sea el estadio patológico.

Respecto a la progresión de la enfermedad, **Huguet**¹⁰⁶ observó una recurrencia sistémica de 11-21% en los pacientes con tumores pT1-pT2 y del 32-62% en los tumores pT3-pT4; y recurrencia local de 6-18% en los pT1-pT2 y del 13-50 % en pT3-pT4.

En nuestra cohorte, el estadio T patológico se ha asociado de forma estadísticamente significativa en el estudio univariable con la SLP al ser valorados los estadios de forma agrupada, existiendo 2,91 veces mayor riesgo de progresión en los estadios $\geq T3$ que los $\leq T2$. Esta significación se mantuvo al realizar el estudio por separado de todos los estadios, perdiendo sin embargo la significación en el caso del estadio T4. Esto se podría deber a que los pacientes con este estadio presentaron una alta tasa de mortalidad, sin llegar a registrarse previamente una recidiva local o a distancia.

Al realizar el estudio multivariable, el estadio T patológico perdía significación en la SLP. Analizando esta información hemos podido observar que si bien los estadios $\leq pT2$ y $\geq pT3$ pueden tener en números absolutos progresiones similares, siendo aparentemente no significativas las diferencias, dista entre estos grupos el tiempo mediano hasta la progresión. Aquellos tumores $\leq pT2$ presentaron un menor número de progresiones a distancia y un tiempo mediano hasta la progresión de 49 meses, frente al grupo $\geq T3$, que presentó un tiempo mediano hasta la progresión de 13 meses. Estas diferencias si bien no se ven reflejadas en la SLP, conllevarán una menor SCE en este último grupo.

Concordancia Estadio T Clínico-Patológico

Se ha descrito una alta discrepancia entre el estadio clínico respecto al patológico, describiéndose en la literatura valores de concordancia variables entre los estadios de 27-62%²¹¹.

En la serie de **Shariat**⁵³ se describe una concordancia del 36 %, siendo aún menor cuando se tiene en cuenta el estadio ganglionar. Existe un suprafraestadiaje patológico respecto al estadio T de un 42 % mientras que presenta un infraestadiaje en un 22% de los casos.

El origen de las discrepancias en el estadiaje tiene diferentes explicaciones posibles.

Una de ellas es la resección diagnóstica incompleta, donde la muestra puede ser insuficiente, sin haber obtenido capa muscular, dificultando el correcto estadiaje.

El apoyo del estadio clínico en la exploración física mediante palpación bimanual, así como las pruebas de imagen mediante TAC carecen de una alta especificidad a la hora de poder diagnosticar un tumor no órgano confinado.

En nuestra serie, el nivel de concordancia, valorado mediante el Índice de Kappa mostró una concordancia insignificante, con un valor de 0,18.

Es preciso mejorar el estadio clínico, dado que nos podrá determinar qué pacientes se van a beneficiar de un tratamiento neoadyuvante.

Afectación ganglionar

Ha sido demostrado en diferentes estudios que tanto la supervivencia como la recurrencia están relacionadas de forma estadísticamente significativa con el estadio ganglionar.

La presencia y el número de ganglios positivos depende del número de ganglios extraídos y examinados por el patólogo. Existe el concepto de densidad ganglionar, donde no solo se contempla que existan ganglios positivos, sino la relación sobre el número total de ganglios extirpados. Diferentes estudios han reflejado esta variable como mejor factor predictivo frente al número absoluto de ganglios positivos^{121, 212}, si bien **Herr** no llega a confirmar su utilidad en la práctica diaria. Aun así, se sigue recomendando una extracción de al menos 10 ganglios en la linfadenectomía^{213, 214}.

La linfadenectomía puede llegar a curar a un 5-34% de los pacientes con afectación ganglionar, aunque la gran mayoría de estos pacientes curados solo presentarán afectación de 1-2 ganglios, y solo de forma microscópica. **Herr** demostró una diferencia en la supervivencia global a 5 años en base a los pacientes sin linfadenectomía, con una linfadenectomía limitada o estándar de un 33%, 46% y un 60% respectivamente^{140, 215}.

Los ganglios positivos se encuentran presentes entre el 13% y el 33% en el momento de la cirugía^{123, 205} y el porcentaje de pacientes con afectación ganglionar tras la cistectomía que presentan recurrencia sistémica es de un 52-70%, mientras que la recurrencia local es de un 24-43%¹⁰⁶.

La incidencia de afectación ganglionar en nuestro estudio fue del 32,8%, en el límite alto de los valores dados en otros estudios.

La supervivencia global a 5 años en pacientes con afectación ganglionar está entre el 25-35%¹¹⁷, siendo algo mayores estos porcentajes en el estudio de **Ku**²¹², con una supervivencia del 20% a los 10 años.

En cuanto a la SG en nuestro estudio, los pacientes pN+ a 5 años presentaron una supervivencia del 33% y a los 10 años del 20%, por lo que está en consonancia con los resultados de otras series.

Tanto para la SG como para la SCE, el estadio patológico resultó ser una variable con diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariable en el caso de pN2 y pN3, no mostrando diferencias en el estadio pN1 respecto al pN0.

Perdió su significación en el estudio multivariante, que se realizó con la variable agrupada como pN+ y pN-.

Respecto a la SLP, los pacientes con adenopatías positivas progresaron en un 70% de los casos, y de estos pacientes, el 80 % presentó una progresión a distancia frente al 20% que

fue local. Estos pacientes pN+ presentaban una probabilidad de progresión a los 5 años del 75%.

El estadio ganglionar se comportó como un factor de riesgo independiente para la SLP tanto en el estudio univariable como en el multivariable. En el estudio univariable el estadio pN1 no presentó diferencias con el pN0, mientras que pN2 y pN3 sí fueron estadísticamente significativas.

Una posible explicación de por qué el estadio pN1 no presentó una peor supervivencia respecto al pN0 se podría deber al tratamiento adyuvante recibido con quimioterapia en más del 50% de los casos pN1, pudiendo reflejar la buena respuesta en estos casos a este tratamiento.

Un posible motivo de por qué el estadio ganglionar pierde significación a la hora de realizar el estudio multivariante en nuestros estudios de supervivencia global y cáncer específica se puede deber a un error en la estadificación ganglionar. Esta ha podido encontrarse falseada en los primeros años de inclusión de los pacientes, donde las linfadenectomías realizadas eran poco extensas y con escasos ganglios extraídos como para poder realizar una correcta estadificación. Por este mismo motivo tampoco ha sido posible reflejar la densidad ganglionar.

Hemos querido agruparlos en el estudio multivariante en pN+ y pN-, dado que en muchos casos sabíamos que algún ganglio estaba afectado, pero no la extensión. A pesar de esto, ha permanecido como una variable no pronóstica en la SG y SCE del CV de nuestra serie.

Estos resultados, contrarios a los presentados en otros estudios, nos obligan a plantearnos la necesidad de realizar una linfadenectomía de forma más meticulosa y reglada, con el fin de obtener un correcto estadio ganglionar y posterior tratamiento²¹⁶.

Grado

El grado del carcinoma urotelial ha sido aplicado habitualmente a los tumores no músculo invasivos, en los cuales actúa como predictor importante de recurrencia y/o progresión hacia un TMI. La gran mayoría de patólogos han extrapolado el sistema de graduación aplicado a los tumores superficiales a los TMI, aunque la mayoría de estos tumores serán de alto grado y es por ello que algunos estudios han concluido que el grado en los TMI no debe considerarse un factor pronóstico²¹⁷.

En un estudio retrospectivo de **Bassi**²¹⁰ tampoco se pudo demostrar el valor pronóstico de esta variable.

En cambio **Monzó Gardiner**¹²³ si demostró que el grado se asociaba de forma significativa con una menor SCE, aunque esto fue solo demostrable en el estudio univariante y no en el multivariante, mientras que **Yang**¹²² si demostró su capacidad como factor pronóstico independiente.

Nuestros pacientes presentaron un tumor grado III en un 80% y dado que hemos empleado la clasificación de 1973, parte de los tumores grado II, (que en nuestra serie fueron un 15%), se considerarían de alto grado también.

En nuestro estudio, el grado no pudo demostrar una relación con la supervivencia, en concordancia con otros estudios con similares resultados.

CIS asociado

La presencia de CIS confiere una mayor agresividad al tumor. Con frecuencia se presenta como enfermedad multifocal ubicándose también en el TUS, no controlable solo con la CR. Su presencia en la pieza de CR varía entre un 25-46% según diferentes estudios²¹⁸.

Moschini¹⁴⁵ pudo demostrar el efecto de la presencia de CIS como predictor de recurrencia tanto en la enfermedad órgano y no órgano-confinada. Respecto a la mortalidad, se demostró una mayor mortalidad cáncer específica en pacientes con enfermedad órgano confinada con presencia de CIS.

Estos datos concuerdan con el estudio realizado por **Shariat**²¹⁸, que también considera la presencia de CIS como un factor pronóstico independiente para la recurrencia pero solo en tumores órgano- confinados. Además, se vió que está íntimamente relacionado con la afectación uretral.

En nuestra población, el CIS asociado al tumor urotelial estaba presente en un 20 % de los tumores. A diferencia de los estudios mencionados previamente, nosotros no pudimos demostrar su correlación con una menor supervivencia.

Invasión linfovascular

La invasión linfovascular también se considera un factor pronóstico importante en el CV. **Lotan**¹⁴⁷ realizó un estudio multiinstitucional concluyendo que la ILV se asociaba a un estadio T, grado y estadio ganglionar más avanzado. A su vez, concluyó que era un predictor independiente para la SG, SCE así como para la recurrencia, ya sea local o a distancia.

Un metaanálisis realizado por Kim confirmó la importancia de la ILV como factor pronóstico, añadiendo que puede ser de utilidad a la hora de plantear un tratamiento adyuvante en determinados pacientes¹⁴⁸.

En nuestra población, la ILV se comportó como un factor predictivo asociado a una peor SG, SCE y SLP, siendo en el estudio univariable la mortalidad cáncer específica hasta 5 veces mayor que en los pacientes que no presentaban ILV. Mantuvo la significación en el estudio multivariable, tanto para la supervivencia como para la progresión.

Márgenes quirúrgicos positivos

Los márgenes positivos se asocian a un aumento de la recurrencia y de la mortalidad¹⁴⁰.

Dotan²¹⁹ también manifestó que los márgenes positivos constituyen un factor predictivo independiente de recidiva local, metástasis a distancia y MCE.

Novara¹⁴¹ presentó un estudio donde un 6% de los pacientes tratados mediante CR tenían márgenes positivos, demostrándose una SCE y SLE significativamente peor a aquellos sin márgenes positivos y planteando la necesidad de proporcionar a estos pacientes un tratamiento adyuvante tras la CR.

Nuestros pacientes presentaron un valor superior de tumores con márgenes positivos, (un 15%), comparado con los valores de otros estudios que son en torno al 5-6%. Parte de estos márgenes positivos se podría deber a que nuestra serie presentaba estadios algo más avanzados que en otros estudios. Comparado con el estudio de **Novara**, sus tumores estadio pT3 constituían el 31,5% de la muestra comparado con un 39% en nuestra población y un 13% fueron pT4 frente a un 19% en nuestro estudio. Lo mismo ocurre en el estudio de **Dotan**, donde los tumores no órgano confinados representaban un 46% de sus tumores, frente al 58% de nuestro estudio.

En nuestra cohorte, la presencia de márgenes positivos en el estudio univariante se mostró estadísticamente significativo en la SG, SCE y SLP. En el estudio multivariante se estudió su importancia solo en la SLP, manteniéndose como una variable significativa.

De los pacientes que presentaron márgenes positivos de nuestra serie, un 25% fue tratado con quimioterapia adyuvante, y progresó el 83% de los pacientes con márgenes positivos, hubieran recibido quimioterapia o no, sin cambios en el tiempo hasta la progresión a pesar de haber recibido tratamiento adyuvante.

Aunque el hecho de recibir quimioterapia en estos pacientes no ha cambiado la evolución de la enfermedad, cabe la posibilidad de que se haya tratado solo a los pacientes con un enfermedad más avanzada sin poderse evidenciar mejoría en la evolución de la

enfermedad, no siendo posible demostrar la utilidad de este tratamiento en pacientes con márgenes positivos.

2.4. Afectación tumoral del TUS

Los tumores uroteliales se caracterizan por presentarse en diferentes localizaciones, ya sea a nivel vesical, uretral o en el tracto urinario superior. Se considera con frecuencia como una entidad de enfermedad panurotelial, donde existe un defecto en las células epiteliales en las diferentes ubicaciones del tracto urinario, dando lugar a tumores sincrónicos y metacrónicos.

Debido a esta característica, se discute en ocasiones si la aparición de un tumor en el TUS tras la CR se trata realmente de una recurrencia como tal, o de un tumor diferente, dentro de esta enfermedad panurotelial^{105, 114, 220}. Es por este motivo por lo que no se han incluido dentro del grupo de recidivas tras la CR, como también se ha hecho en otros estudios, sino que se ha estudiado como recurrencias aparte¹⁵⁵.

Solsona describe una recurrencia tras la CR bien diferenciada en base al tiempo en el que ocurre. Aquella que tiene lugar en los dos primeros años tras la CR, donde lo más frecuente es que la recurrencia sea local o a distancia, y aquella que ocurre tras los 3 años de la CR, donde el 70% lo componen los tumores del tracto urinario superior. Dado el debate sobre si se trata de una recurrencia como tal o no, los denominará “eventos oncológicos tardíos”.

Existen factores de riesgo comprobados relacionados con la aparición del tumor a este nivel, como la presencia de CIS, los tumores múltiples y la afectación prostática. La afectación ureteral a nivel distal, incluso en el trayecto intramural, también ha sido descrita como un factor de riesgo para desarrollar un tumor a nivel del TUS posterior a la CR. Algunos estudios lo describen como el único factor de riesgo identificable^{106, 116, 120}. La presencia de la afectación prostática por el tumor urotelial es otro factor pronóstico¹¹⁵.

Además de estos factores, es importante saber que se desarrollarán en su mayoría en los pacientes con mejor pronóstico, de bajo grado y sin afectación ganglionar, así como con estadios menos avanzados. Esto se debe a que los pacientes con peor pronóstico presentarán una recidiva local o a distancia en los primeros años, sin dar tiempo a desarrollar un tumor en el TUS. Es por este motivo que se recomienda realizar un seguimiento indefinido del TUS tras la CR, si bien hay autores que recomiendan hacer el seguimiento más exhaustivo en aquellos pacientes con factores de riesgo presentes.

La incidencia de estos tumores es del 2-8%, sin grandes cambios en los últimos 30 años¹¹⁴.

Respecto al pronóstico de la aparición del tumor en el TUS, casi todos los estudios están de acuerdo en que confiere un mal pronóstico, y peor a un tumor del TUS primario. Mientras que para **Solsona** y **Sanderson**¹¹² no suponía un peor pronóstico, gracias a que muchos de sus pacientes pudieron ser sometidos a cirugía exerética, otros estudios presentaron resultados diferentes respecto a la supervivencia global^{114, 221, 222}. **Li** presentaba una SG a los 5 años del 32 %.

Nuevos estudios contemplan la necesidad de someter a estos pacientes a un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, con resultados prometedores^{220, 223}.

En nuestro estudio, aquellos pacientes que presentaron afectación ureteral en la pieza de cistectomía (39 pacientes) no presentaron una mayor incidencia de tumor metacrónico en el TUS, pero progresaron 20 de ellos (51%), demostrándose en el estudio univariable una influencia sobre la SLP, sin afectar la SCE ni la SG.

La incidencia de tumor metacrónico en nuestro cohorte era acorde a la incidencia de otros estudios, donde recidivaron un 2,9% (8) de los tumores en el TUS. No hemos realizado un estudio específico de los factores pronósticos que influyen en la aparición de estos tumores.

Sin embargo, sí hemos identificado que de los 8 pacientes que presentaron un tumor metacrónico, 3 (44%) presentaban CIS, 5 (62%) eran tumores vesicales múltiples al diagnóstico, 2(25%) presentaron afectación uretral y ninguno de estos presentaron afectación prostática.

De los 8 pacientes que recidivaron, 2 fueron diagnosticados ya con metástasis, mientras que los 6 restantes pudieron someterse a una nefroureterectomía radical. Es seguramente por este motivo que la aparición de tumor en el TUS no se asoció con una peor supervivencia en nuestros pacientes, con lo que iría en consonancia con los resultados presentados por Solsona y Sanderson.

2.5. Afectación tumoral uretral

En el pasado se han realizado uretrectomías profilácticas en el mismo acto de la CR en aquellos pacientes con factores de riesgo asociados, como la presencia de tumor a nivel prostático, el tumor a nivel del cuello vesical o la multifocalidad.

Con los años se ha observado que la única indicación clara para realizar esta cirugía es la presencia de márgenes positivos a nivel uretral durante la CR. El porcentaje de pacientes con márgenes positivos suele estar en torno al 1,2-5 %¹¹⁹. Uno de los motivos por lo que se abandonó el realizar la uretrectomía de forma sistemática es que la supervivencia no variaba en los pacientes a los que se les había sometido a la misma^{224, 225}.

La incidencia de la recidiva uretral se encuentra entre el 1-8%, y generalmente ocurre en los 2 primeros años tras la cistectomía, con un tiempo mediano hasta la recidiva de 2-28 meses.

Algunos estudios determinan que la recurrencia a nivel uretral tras la CR conlleva un peor pronóstico en la supervivencia, disminuyendo tanto la SG como la SCE, aunque existe una gran variabilidad en la supervivencia una vez diagnosticada la recurrencia, variando la supervivencia de 6 a 54 meses²²⁵. **Huguet**²⁰¹ determinó una supervivencia tras el diagnóstico de 53,9 meses, con una supervivencia global a los 5 años del 43%.

En cuanto a la importancia del estadio patológico de dicha recurrencia, **Lin** solo pudo demostrar el estadio patológico de la cistectomía como factor pronóstico en la supervivencia del paciente, mientras que en la serie estudiada por **Clark** los resultados fueron lo contrario^{177, 224}. **Huguet** no pudo determinar qué tumor iba a determinar el pronóstico una vez presente la recurrencia a nivel uretral o en TUS.

En nuestra serie, los pacientes con afectación uretral en la anatomía patológica constituyeron un 10,9% (29 pacientes), un porcentaje algo mayor que lo descrito en la literatura. De estos pacientes, 6 presentaron una enfermedad irresecable, afectación ganglionar o recidiva temprana por lo que no fueron sometidos a una uretrectomía. 7 fueron sometidos a una uretrectomía en el mismo acto de la CR, mientras que en otros 3 se realizó posteriormente.

El resto de pacientes, a pesar de tener afectación uretral, los márgenes fueron negativos y no se sometieron a una uretrectomía posterior ni presentaron una recidiva.

Recidivaron 4 pacientes, correspondiendo a un 1,5%, valor que concuerda con algunos otros estudios¹¹⁹. La mitad fue sometida a cirugía exéretica con buena respuesta, mientras que la otra mitad ya fue diagnosticada con enfermedad a distancia.

Mientras que el hecho de haberse realizado la uretrectomía así como el presentar tumor en la uretra si se asoció de forma estadísticamente significativa a una menor SCE y SLP, no se vió asociación con una menor SG, SCE y SLP en los pacientes que presentaron una recidiva uretral.

Una razón para estos resultados se puede deber al estadio avanzado de los tumores que presentaron afectación uretral, presentando 6 pacientes enfermedad irresecable o recidiva a los pocos meses tras la CR y no siendo tratados. La ausencia de asociación estadísticamente significativa de recidiva uretral con la SG, SCE y SLP, seguramente está relacionada con el escaso número de pacientes sometidos a una uretrectomía a pesar de presentar afectación de la misma en la anatomía patológica.

2.6. Tratamiento adyuvante

Radioterapia

El empleo de la radioterapia como tratamiento neoadyuvante ha demostrado ser un factor pronóstico en la supervivencia del CV tras la CR, disminuyendo la mortalidad.

A pesar de existir estudios donde se contemplaba el control local de la enfermedad, no se había logrado demostrar una mejoría en la supervivencia de los pacientes hasta recientemente.

Granfors⁹² obtiene resultados positivos respecto a la radioterapia, observándose una disminución del estadio en los pacientes operados que previamente han sido tratados con radioterapia, con una mejoría en la supervivencia global en los pacientes estadio cT3.

Diaz⁹³ publica un estudio en 2015, donde obtiene mejoría en la supervivencia global, sobretudo en pacientes T2b, aunque también se observa un beneficio en los pacientes T3 y en los tumores de alto grado.

En nuestra serie tan solo dos pacientes había sido tratados con radioterapia previo a la cirugía, uno siendo metastásico y el otro falleciendo antes de los 90 días de la CR. Dicho resultado por tanto no fue valorable.

Respecto al empleo de la radioterapia adyuvante existen pocos estudios al respecto, sin haberse determinado hasta el momento como un factor pronóstico de recurrencia o mortalidad dado su escaso empleo.

En nuestro estudio esta variable no se comportó como un factor predictivo para la supervivencia o progresión. Se empleó en muy pocos pacientes (6 pacientes) y el

tratamiento se realizó en perfiles patológicos desfavorables, bien por márgenes positivos o estadios avanzados. Todos se llevaron a cabo junto con el tratamiento con quimioterapia.

Tampoco se puede considerar valorables estos resultados dados los pocos pacientes sometidos al tratamiento.

Quimioterapia

El empleo de quimioterapia neoadyuvante en los TMI ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia de los pacientes.

Un metaanálisis realizado con 3005 pacientes esta disminución del riesgo respecto a la SG fue del 5% a los 3 años⁹⁶.

El uso de quimioterapia neoadyuvante también ha demostrado una disminución en el estadio patológico respecto al clínico, describiéndose estadios pT0 en un 14-38% de los casos sometidos a este tratamiento^{213, 226}.

A pesar de la información obtenida en los estudios, hasta principios del 2000 se observaba un empleo muy escaso de la quimioterapia neoadyuvante, de menos de un 2% en la población americana. Estos valores han aumentado hasta el 13% en los últimos años²¹³.

Si bien ha sido demostrado el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en la mortalidad y recidiva de estos tumores, el miedo al retraso de la cirugía, a los efectos secundarios de este tratamiento y el sobretratamiento nos lleva a decidir someter al paciente a la cirugía antes de valorar un tratamiento sistémico.

Un dato destacable en nuestro estudio es la ausencia de tratamiento neoadyuvante en prácticamente la totalidad de nuestra población de tratamiento neoadyuvante. Solo 3 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia, de los cuales 2 de ellos presentaron metástasis una vez sometidos a la CR.

En nuestra serie, el no presentarse la quimioterapia neoadyuvante como factor predictivo de supervivencia ni de progresión en el estudio univariable, no puede considerarse como un resultado valorable.

Es cierto que hasta ahora nuestros resultados en cuanto a mortalidad y recidiva no son peores que los obtenidos en otros centros a nivel mundial, pero dados los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante en otras series, hace necesario el plantearse esta medida terapéutica en nuestros pacientes.

Respecto a la quimioterapia adyuvante, un estudio realizado por **Monzó Gradinier**, la relacionó con una peor supervivencia en el estudio univariante, dado que los pacientes con peor pronóstico fueron los candidatos a recibir este tratamiento^{106, 123}.

Esto mismo ocurrió en los nomogramas para progresión, SG y SCE de Karakiewicz, donde la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante se incluyeron en el modelo predictivo final como variable de peor pronóstico^{146, 155}.

A pesar de estos resultados, cada vez más estudios han podido demostrar el beneficio del tratamiento adyuvante en la supervivencia y progresión del CV.

Un metaanálisis realizado por **Leow**⁵² en 2013 demostró beneficio en el empleo de la Qt adyuvante, empleando en todo momento una Qt basada en el cisplatino, mejorando la SG, SCE y la SLP, siendo mayor beneficio para la SCE en los pacientes pN+.

Tanto la **NCCN** así como la **International consultation on Urologic diseases (ICUD)** han establecen la indicación de este tratamiento en los pacientes pT3-T4 y pN+, así como con márgenes positivos y alto grado^{100, 102}.

En nuestros pacientes, este tratamiento se empleó en un 22% (58 pacientes). Según lo publica **Stenberg**¹⁰⁰ en 2012, el uso de quimioterapia adyuvante en la práctica clínica alcanzaba unos valores del 22% frente a un 12% de la neoadyuvancia, si bien esta última está aumentando en los últimos años, por lo que nuestras cifras en cuanto a adyuvancia con quimioterapia son iguales.

De los 58 pacientes tratados con quimioterapia adyuvante el 39% (23) eran un estadio pT4b y un 46%(27) un estadio pT3. El 55% (32) fueron pN+. Aquellos tumores con estadio T menor de T3 presentaban afectación ganglionar, motivo por el cual se les administró este tratamiento. Un 22,4% (13) presentaban márgenes positivos.

En nuestra población el empleo de quimioterapia adyuvante solo actuó como factor predictivo significativo en la progresión de la enfermedad, existiendo 1,6 veces más riesgo de progresar en estos pacientes que en los que no recibieron este tratamiento. Estos resultados concuerdan con los estudios mencionados previamente, dado que se les administrará el tratamiento a pacientes que tienen una enfermedad más avanzada.

3. COMPLIACIONES POSTOPERATORIAS

La cistectomía radical y las diferentes derivaciones urinarias que se realizan presentan cifras elevadas de complicaciones postoperatorias tempranas (en los 30 primeros días tras la cirugía) así como tardías, pudiendo ser menores o mayores (conllevando intervención quirúrgica o estancias hospitalarias prolongadas).

Estas complicaciones se van a deber a la misma CR y a la derivación urinaria realizada⁷⁵.

Las cifras de complicaciones tempranas oscilan en diferentes estudios entre el 16% y 61% y las tardías entre el 24 y el 66%⁷⁷.

En nuestra serie no hemos hecho un estudio detallado de las complicaciones encontradas en nuestros pacientes. Tan solo hemos estudiado los pacientes con estenosis urétero-ileal y la incontinencia urinaria.

Estenosis Urétero-ileal

Nieuwen describe un 11% de estenosis ureteroileal, mientras que los valores que se publican en la literatura varían del 0,6%-9%^{77, 227, 228}.

Un 22% de nuestros pacientes presentaron una estenosis urétero-ileal, sin contemplar el tipo de tratamiento que se llevó a cabo para solucionarlo ni si existió empeoramiento de la función renal tras este acontecimiento.

Incontinencia urinaria

Los resultados funcionales tras una derivación ortotópica son importantes, dado que existe una tasa de pacientes con incontinencia urinaria así como con imposibilidad para el vaciamiento completo de la neovejiga, precisando el empleo de cateterismos intermitentes.

Jensen⁷⁵ describe en 2006 en su serie de 67 pacientes tras una derivación tipo Hautmann un 95% de continencia diurna al año y un 73% de continencia nocturna, sin cambios en las cifras al segundo año. Un 43% precisaba el empleo de cateterismos intermitentes.

Studer publica en 2006 los resultados de 482 pacientes sometidos a una CR con una derivación tipo Studer. En ellos se logra una continencia diurna al año de la cirugía del 92%, mientras que la nocturna es del 79%. La continencia fue mejor en aquellos pacientes donde se les había realizado una preservación de los nervios²²⁹. **Steven**²²⁸ en el 2000 describe resultados similares de incontinencia diurna y nocturna, con un 43% precisando realizar cateterismos intermitentes.

En nuestra serie tan solo se recogió el dato de incontinencia, catalogándola en leve si precisaban 2 compresas/día, moderada o severa si precisaban más de 2 compresas. 47 pacientes con derivaciones continentales (53,6%) presentaban incontinencia urinaria, de los cuales 37 presentaron incontinencia leve y 9 pacientes una incontinencia moderada o severa.

Este valor es muy superior a lo reflejado en otras series, si bien no se tuvo en cuenta si la incontinencia era nocturna o diurna.

Tampoco se estudió el número de pacientes que requirieron realizar cateterismos intermitentes o precisaron una uretrotomía endoscópica por estenosis en la unión de la neovejiga y la uretra.

Será preciso estudiar a fondo nuestras tasas de complicaciones tempranas y tardías así como sus posibles causas y contemplar si las tasas de complicaciones han ido disminuyendo a lo largo de los años que nuestro centro lleva realizando esta cirugía.

4. RESULTADOS CLÍNICOS OBTENIDOS

La mortalidad perioperatoria considerada como la muerte en los 30 días tras la cirugía tuvo lugar en 10 pacientes, que corresponde a un 4 % de nuestra población a estudio, coincidiendo con los resultados obtenidos por **Stein** 2001, donde su muerte perioperatoria correspondía a un 3%^{205, 230}.

La mortalidad global correspondió a un 58,8 % de los pacientes (141 pacientes), una cifra superior a la reflejada en otros estudios, como **Shariat en 2006**¹⁴⁶, donde presentó una serie con una mortalidad global del 41%. Su tiempo de seguimiento fue de 39 meses, en la serie de Shariat, similar al nuestro, que fue de 32 meses.

La probabilidad de supervivencia global en nuestro estudio a los 5 años fue de 50% y a los 10 años de 32%. Estos son valores similares al 48% y 33 % obtenido por **Thrasher**²³⁰, aunque inferiores respecto al estudio de **Stein**¹⁷⁹ en 2006, con una supervivencia global a los 5 años de 60 % y de **Madersbacher**²³¹, con un 59 %, así como **Hautmann**²³² que presentó una supervivencia global a 5 y 10 años de 57,7% y del 45%.

El tiempo mediano hasta la muerte fue de 15 meses, en consonancia con lo referido en otras series¹⁴⁶.

La mortalidad cáncer específica se mantiene alrededor del 50% a los 5 años¹²¹, mientras en nuestra serie correspondió a un 40 % de nuestros pacientes.

La supervivencia cáncer específica a 5 años fue del 59% y a los 10 años del 50%, algo inferior al estudio de Shariat, donde su SCE a los 5 años correspondía al 66% y similar al de Frazier, con una SCE de 59 % a los 5 años y del 46 % a los 10 años.

El tiempo mediano hasta la muerte por cáncer fue de 13 meses, similar a otros resultados¹⁴⁶.

La progresión local corresponde a la recidiva del tumor en el lecho quirúrgico de la cistectomía o a nivel ganglionar, sin sobrepasar la bifurcación de la aorta. La probabilidad de recurrencia local en la literatura está en torno al 5-15 %, teniendo lugar generalmente en los primeros 24 meses tras la cirugía^{231, 105, 179}.

Al igual que en la supervivencia cáncer específica, el estadio patológico y el estadio ganglionar son factores predictivos descritos para la recurrencia local, además de los márgenes positivos y la extensión de la linfadenectomía. En nuestro estudio, salvo el estadio T patológico, el estadio ganglionar y los márgenes positivos han resultado ser estadísticamente significativas.

La presencia de recidiva local es señal de mal pronóstico, con una mortalidad elevada en menos de un año^{105, 106, 111}, donde aproximadamente el 80% de los pacientes habrán fallecido.

Nuestros pacientes presentaron una recidiva local en un 7% de los casos (16 pacientes). El 75% de los mismos (12 pacientes) fallecieron el primer año y uno al año siguiente.

La progresión a distancia se presenta en más del 50% de los pacientes sometidos a la CR, también ocurriendo en los primeros años tras la cirugía, aunque existen estudios con tasas de recurrencia algo menores, en torno al 30-35 %^{146, 231}. La supervivencia de estos pacientes, tratados con quimioterapia varía entre 9-26 meses¹¹¹.

La localización más frecuente de esta progresión será a nivel ganglionar, pulmonar, hepática y en hueso.

En nuestros pacientes, un 18,3% presentó solo metástasis a distancia y un 19% tanto progresión local como a distancia, por lo que un 37% presentó metástasis a distancia, cifra ligeramente inferior a lo reflejado en otras series.

El tiempo mediano hasta la primera recidiva fue de 8,5 meses, similar a la serie de Shariat 2006 y Hautmann 2006 y menor a los 12 meses que obtuvieron en el estudio de Stein en 2006.

Nuestra supervivencia libre de progresión a los 5 años fue del 54% comparado con el 58 % de Shariat, el 68 % de Stein y Hautmann y el 62% de Madersbacher. A los 10 años fue del 49%, inferior al 61 % obtenido en el estudio de Hautmann.

De los 102 pacientes que progresaron, ya sea con progresión local o a distancia, fallecen por CV 93 pacientes. 6 pacientes tuvieron enfermedad a distancia y fueron tratados con quimioterapia tras la recidiva salvo 2 pacientes que habían sido tratados con quimioterapia adyuvante y que tras la recidiva se les trató con radioterapia. Los otros 3 pacientes presentaron recidiva local.

El tiempo de seguimiento de estos 6 pacientes ha sido escaso, menor de un año desde la recidiva en el caso de las progresiones locales, por lo que habrá que ver su evolución con más tiempo de seguimiento.

En nuestro estudio la aparición de la progresión de la enfermedad conlleva 7 veces más riesgo de morir y 89 veces más riesgo de morir a causa del tumor vesical.

5. CREACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS

Dada la variabilidad de los pacientes a la hora de presentar una enfermedad, es razonable pensar que un solo factor pronóstico es poco probable que nos pueda proporcionar una adecuada estimación del pronóstico de la enfermedad.

Se concluye que los estudios de pronóstico precisan emplear varios predictores de cara a estimar la evolución de la enfermedad de un paciente, y para este fin es necesario el empleo de una aproximación multivariable. De esta manera, se logra determinar qué predictores relevantes se asocian a un resultado, proporcionando probabilidades que combinen diferentes variables. Estas herramientas se denominan modelos predictivos y los modelos de riesgos proporcionales o de Cox se han considerado la mejor herramienta para crearlos.

Para facilitar la interpretación de los resultados de estos modelos predictivos, se desarrollan los nomogramas.

Un nomograma es una herramienta matemática que permite representar gráficamente modelos de regresión multivariante, que recogen información de diferentes factores pronósticos. Lograremos relacionar los diversos factores pronósticos en un sistema gráfico para una interpretación única, obteniendo la probabilidad estimada de un evento a partir de los valores de los factores pronósticos.

El criterio para seleccionar las variables introducidas en los modelos predictivos ajustados se han basado en la importancia clínica de las mismas en el análisis de la SG, SCE y SLP respecto al CV y se encuentran bien establecidas en la literatura, en lugar de tener en cuenta la significación estadística de las variables obtenidas en el estudio univariable. En

un principio, salvo la excepción de una variable (el estadio T patológico), el punto de corte para mantener las variables en el modelo era el de un nivel de significación $<0,05$.

Las variables incluidas en los modelos fueron la edad, el estadio T patológico, el estadio ganglionar patológico, la invasión linfovascular, la hidronefrosis y los márgenes positivos. No todas las variables han sido empleadas en todos los modelos predictivos.

La **edad** es un factor empleado en diferentes nomogramas dada su importancia como factor pronóstico de morbi-mortalidad del CV^{154, 155, 168}.

Hemos agrupado la edad en 3 grupos, aquellos <65 , entre 65-75 y aquellos >75 años.

Es **estadio T** patológico es la variable que más se incluye en todos los nomogramas realizados en el CV, tanto para valorar la progresión como la muerte global y cáncer específica. Es la variable con mayor valor predictivo en la mayoría de los nomogramas realizados, siendo mayor su valor en la SCE que en la SG^{154, 155, 168, 169}. Como también se ha observado en otros modelos, no todos los estadios han sido significativos, salvo los estadios más avanzados. Hemos presentado el estadio T en 4 grupos: T2, T3, T4 y el cuarto que agrupaba los estadios T0,Ta,T1 y Tis.

El **estadio ganglionar patológico** se ha empleado dada su importancia conocida como factor pronóstico en el CV. Si bien se emplea en muchos nomogramas en los diferentes estadios, nosotros lo hemos agrupado al igual que se realiza en el nomograma de Bochner, como pN+ y pN-. Dadas las dudas sobre la correcta estadificación ganglionar en nuestros pacientes hemos creído más conveniente realizarlo de esta manera.

La **invasión linfovascular** ha sido probada como un factor pronóstico fundamental en el CV. Es una variable incluida en el nomograma de Karakiewicz¹⁵⁵ para predecir la SG, SCE y SLP si bien en este último no resultó ser significativo, así como Xylinas¹⁶⁹ en sus nomogramas para la SCE y SLP. En nomogramas precistectomía ha sido empleada también, comportándose en el nomograma de Green como una variable de importancia a la hora de valorar tumores que serían no-órgano confinados o bien pN+¹³⁷.

La **hidronefrosis** ha sido empleada en nomogramas precistectomía demostrando su importancia como factor pronóstico. En estos casos ha sido utilizado para el diagnóstico de enfermedad no órgano-confinada en la CR, mientras que en nuestro caso, ha sido incluida en el nomograma de SG y SLP¹³⁷.

Los **márgenes positivos** se consideran un factor pronóstico importante en el CV, empleado en nomogramas previamente, como en el nomograma de Xylinas¹⁶⁹.

Siguiendo el principio de parsimonia se ajustaron los modelos siguiendo la estrategia hacia atrás o backward, considerada la estrategia de modelización más recomendada. Consiste en extraer del modelo las variables menos robustas, dando lugar al empleo de menos variables predictoras y de esa manera obtener modelos más sencillos sin perder la capacidad predictiva del modelo.

Una vez obtenido el modelo predictivo fue necesario evaluar el rendimiento del modelo, realizado mediante la calibración y la discriminación.

5.1. Factores pronósticos de los modelos de supervivencia global

Para el modelo máximo se introdujeron las siguientes variables: ECOG, sexo, edad, hidronefrosis, ILV, Estadio T patológico, Estadio ganglionar, grado histológico y CIS.

Si bien todas estas variables han sido descritas como factores pronósticos de la SG en el CV, en nuestro estudio solo se comportaron como factores pronósticos independientes las siguientes variables:

ILV: La ILV se comportó como una variable predictiva independiente, siendo la variable más robusta en nuestro modelo predictivo ajustado. También fue una variable empleada en el nomograma realizado por Shariat para la SG¹⁵⁴.

Estadio T patológico: Si bien se conoce la importancia de este factor a la hora de conocer la evolución de la enfermedad y la supervivencia global y cáncer específica, solo ha influido de forma estadísticamente significativa el estadio T4 respecto al resto de estadios.

Hidronefrosis: La hidronefrosis hasta el momento solo ha sido empleada en nomogramas precistectomía, como variable capaz de determinar qué tumores tendrán un estadio avanzado en la pieza de cistectomía. Por lo tanto, es lógico pensar que los tumores que se presenten con hidronefrosis se relacionen con estadios más avanzados y por tanto, con una menor supervivencia global.

Edad: La edad se ha incluido en los 3 nomogramas realizados en nuestra serie, manteniéndose como variable predictiva independiente solo en el caso de la SG.

En el estudio de supervivencia realizado por Shariat¹⁵⁴ esta variable también se mantuvo estadísticamente significativa en la SG, mientras que no se incluyó en el estudio de SCE al perder significación.

5.2. Factores pronósticos de los modelos de supervivencia cáncer específica

Para el modelo máximo se introdujeron las siguientes variables: ECOG, Hidronefrosis, Estadio T patológico, estadio ganglionar, grado histológico, CIS e ILV.

Actuaron como factores predictivos independientes tan solo dos variables, la ILV y el estadio T patológico.

ILV: La ILV ha sido demostrada en múltiples estudios como una variable pronostica del CV. En nuestro estudio de SCE fue la variable más robusta después del estadio T4. Ha sido una variable también empleada en otros nomogramas para la SCE como el de Xylinas y Shariat^{154, 169}.

Estadio T patológico: Como se ha demostrado previamente en diferentes estudios, el estadio T patológico es la variable más importante a la hora de valorar la SCE de un CV. Esta variable en nuestro modelo ha resultado ser estadísticamente significativa en todos los estadios, siendo el HR más alto como cabe esperar en el estadio T4.

Es la variable empleada en todos los nomogramas, ya sea precistectomía como postcistectomía.

El hecho de solo incluir dos variables no ha disminuido la capacidad predictiva del nomograma, que ha alcanzado unos valores en el CI aceptables, con la ventaja de obtener un modelo sencillo de usar.

5.3. Factores pronósticos de los modelos de supervivencia libre de progresión

Para el modelo máximo se emplearon los siguientes factores: Sexo, edad, ECOG, hidronefrosis, Estadio T patológico, estadio ganglionar, los márgenes quirúrgicos, CIS y la ILV

Las variables que actuaron como factores predictivos independientes y se emplearon en el modelo final fueron:

ILV: La ILV se ha incluido al igual que se incluyó en el estudio de Karakiewicz, mientras que Bochner no lo incluye en el estudio multivariante. En nuestro modelo ha permanecido como variable estadísticamente significativa^{155, 168}.

Estadio ganglionar: El estadio ganglionar, junto con el estadio T patológico, han sido las variables que han demostrado mayor importancia a la hora de valorar la SG, SCE y SLP del CV.

Esta variable se ha incluido en el estudio de recurrencia realizado por Karkiewicz como por Bochner. Mientras que Karakiewicz desglosa los estadios, Bochner lo ha empleado como pN+ y pN-, al igual que hemos hecho nosotros en nuestro modelo predictivo^{155, 168}.

Márgenes quirúrgicos: Dado que esta variable se ha relacionado con la progresión de la enfermedad, la hemos incluido en el modelo de SLP, sin hacerlo para los nomogramas de SG ni SCE. Esta ha sido la variable más robusta en este modelo.

Esta variable ha sido empleada en estudios precistectomía, con el objetivo de estudiar qué tumores tendrán estadios más avanzados una vez realizada la cistectomía¹³⁷.

El estadio T patológico: Como se ha comentado previamente, a pesar de no haber resultado estadísticamente significativa en nuestro modelo, hemos considerado necesario incluirla dada la importancia clínica de esta variable. A pesar de incluirla sin resultar estadísticamente significativa en el estudio, el índice de concordancia ha mantenido unos valores buenos (CI: 0,75).

6. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS MODELOS

Para llevar a cabo una investigación sobre el pronóstico de una enfermedad, el punto de partida debe ser el desarrollo del modelo. Después es necesario validar su rendimiento o capacidad predictiva mediante la calibración y la discriminación y finalmente, estudiar su aplicabilidad clínica.

La mejor manera de evaluar la capacidad predictiva de un nomograma sería mediante una validación externa, empleando una cohorte diferente a la empleada para realizar el modelo. Ante la dificultad de realizar una validación externa, la validación interna es una alternativa, que se puede lograr mediante 3 métodos diferentes: el bootstrapping, el leave-one-out y la validación mediante la división de la muestra.

Se considera que el bootstrapping es el método que más se aproxima a la validación externa. Consiste en tomar un gran número de muestras con reemplazamiento de la muestra original e ir ajustando el modelo en cada una de ellas. De esta manera se obtienen estimadores de la exactitud predictiva del modelo con una varianza relativamente pequeña.

Para la valoración de la capacidad predictiva deben valorarse dos aspectos:

-Calibración:

Nos permite conocer si hay una buena correlación entre los resultados predichos y lo que me encuentro en mi medio, es decir, nos informa de la concordancia entre los resultados observados y las predicciones del modelo.

La manera más gráfica y visual de estimar la calibración es mediante curvas de calibración, donde las probabilidades predichas se suelen representar en el eje de abscisas y la incidencia real observada en nuestro medio en el eje de ordenadas.

La situación ideal correspondería a una recta que discurriera por la bisectriz del ángulo del eje de coordenadas, donde las probabilidades predichas e incidencias observadas coincidirían.

Esta recta se representa en nuestro estudio como una línea recta azul, mientras que la que corresponde a nuestro modelo se representa con una línea verde.

Toda recta que discurra por el área superior a esta bisectriz supondrá una infravaloración donde las probabilidades predichas serán inferiores a la incidencia real, y toda recta que discurra por el área inferior a la bisectriz corresponderá a una sobreestimación del modelo, en el que sus probabilidades de nuestro modelo serán superiores a la realidad.

En nuestro modelo, se observa una sobreestimación mayor en los modelos tanto de SG, SCE y SLP a 8 años, siendo los modelos que mejor calibración presentan (se encuentran muy próximas a la bisectriz) en el caso de la SCG, SCE y SLP a los 2 años.

Además de la calibración mediante la gráfica, se ha calculado el ***Shrinkage factor*** y el ***slope***, coeficientes de reducción que nos permite evaluar el sobreoptimismo del modelo.

En nuestros modelos el sobreoptimismo varía desde un 5% en el caso de la calibración de la SCE y un 11% en el caso de la calibración del modelo de SG.

Esta evaluación se ha validado internamente mediante la técnica de remuestreo o bootstrapping de 200 muestras.

-Discriminacion:

Es la capacidad que tiene el modelo para distinguir entre aquellas observaciones en las que ocurre el evento de interés de aquellas en las que no, es decir, identificar entre 2 pacientes escogidos al azar cuál de ellos va a presentar el evento. El modelo por tanto no sólo será capaz de expresar un porcentaje de que algo ocurra o no, sino que será capaz de distinguir entre los casos en que el evento tiene lugar o no.

Para evaluar la capacidad de discriminación de los modelos se ha utilizado el Índice de concordancia de Harrell.

Valores próximos a 1 indican buena discriminación mientras que valores próximos a 0.5 indican que la discriminación del modelo es próxima al azar y por tanto la discriminación del modelo es nula. No existen modelos perfectos y generalmente la exactitud aceptada varía entre el 70%-80%.

Se ha calculado la C-Harrell del modelo con los datos originales (C- Harrell aparente) y, mediante el remuestreo o *bootstrap* ($n = 200$), se ha obtenido el C-Harrell ajustado.

De nuestros modelos predictivos los que mejor discriminación presentan son los de SG y SLP, con un Índice de Harrell de 0,75, y el de SCE el peor, con un índice de concordancia de 0,70. Al realizar la validación interna mediante el remuestreo obteniendo los Índices de Harrell ajustados, los valores se han modificado levemente.

Estos valores alcanzan una exactitud aceptada en los nomogramas, y en consonancia a los valores obtenidos en los nomogramas de otras series.

Karakiewicz obtiene en su nomograma para recurrencia un CI de 0,78, y Bochner de 0,75, mientras que Shariat en sus nomogramas de SCE y SG obtiene un IC de 0,79 y 0,73 respectivamente^{154, 155, 168}.

7. APLICABILIDAD DE UN MODELO PREDICTIVO PREVIO

Un modelo predictivo debe ser generalizable ya que las características del modelo y del paciente pueden variar, disminuyendo la exactitud del modelo.

Se debe realizar una validación externa con pacientes de características diferentes a los pacientes empleados para crear el modelo. Las limitaciones a la hora de poder generalizar un modelo se relacionan con las diferencias en las características de los pacientes, así como los diferentes criterios de inclusión y exclusión empleados.

Hemos querido realizar una validación externa de un nomograma realizado por Xylinas en 2012. El motivo por el cual se ha escogido este nomograma frente a otros postoperatorios se debe en gran parte a la similitud de su cohorte frente a la nuestra¹⁶⁹.

Mientras Karakiewicz escogió población tratada con quimioterapia previo a la CR, Xylinas escogió pacientes vírgenes de tratamiento, característica presente en nuestra cohorte, donde un porcentaje muy escaso había sido tratado con quimioterapia neoadyuvante. Bochner realizó un nomograma también postoperatorio, pero en él incluía diferentes histologías, por lo que creímos que su aplicabilidad en nuestro medio iba a ser más difícil^{155, 168}.

Otros nomogramas desarrollados emplean marcadores biológicos, no disponibles en nuestra práctica diaria, por lo que no nos parecía de utilidad la validación de los mismos.

Xylinas realizó un nomograma con el objetivo de determinar qué pacientes se podrían beneficiar de tratamiento adyuvante tras la CR.

Mientras la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado su beneficio en la supervivencia cáncer específica, el uso de quimioterapia adyuvante continúa siendo controvertido en algunos casos. Las recomendaciones para este tratamiento han quedado definidas para los estadios PT3-pT4 y para los PN+, pero mientras que para los estadios pT4 y pN+ el beneficio puede resultar más claro, debido a la alta progresión y mortalidad de estos estadios, el debate continúa con los estadios pT3, dada la heterogeneidad en la evolución que tienen estos estadios.

Existen estudios que describen una curación de hasta el 70% sin necesidad de tratamiento adyuvante.

El debate se centra en no sobretratar ni infratatar a los pacientes, y es por este motivo que Xylinas ahonda en este asunto.

Desarrolla un nomograma con 10 centros americanos y europeos, recogiendo datos desde 1981 hasta 2008.

Se incluyeron en el estudio pacientes sometidos a CR y linfadenectomía bilateral, sin haber recibido ninguno tratamiento adyuvante y solo presentaron tumores con histología urotelial y se excluyeron del estudio los estadios pTa, pT0, pTis y pT4, así como los pN+.

La muestra final fue de 2145 pacientes, dividida en 2 grupos, la mitad de población europea y la otra mitad americana. El tiempo mediano de seguimiento fue de 45,2 meses.

El modelo se desarrolló sobre la población americana y más tarde se empleó el grupo europeo para realizar una validación externa.

El objetivo fue calcular la SCE y SLP a los 2, 5 y 8 años de este grupo de pacientes para determinar cuales se beneficiarán de un tratamiento adyuvante.

Las variables incluidas en el modelo final fueron el estadio T patológico, los márgenes positivos y la ILV.

El modelo obtuvo un índice de Harrel de 0,66 para la SCE y 0,65 para la SLP.

A pesar de obtener unos resultados aceptables en la validación interna, el CI disminuyó en la validación externa.

Hemos querido realizar con nuestra cohorte una validación externa de este modelo. Al mantener los mismos criterios de inclusión y de exclusión que el modelo original, ha sido posible aplicar el modelo a una muestra compuesta por 91 pacientes.

El Índice de Harrell obtenido fue de 0,72 tanto para la SLP como para la SCE, alcanzando un valor mayor que el obtenido por Xylinas en su validación interna.

C-Harrel=0,72

Por lo tanto, podemos considerar que este modelo se podría emplear en nuestra práctica clínica diaria para valorar la evolución de la enfermedad en determinados pacientes y contemplar la posibilidad de tratamiento adyuvante en base a las probabilidades de progresión o de supervivencia.

CONCLUSIONES

VI-CONCLUSIONES

1. Las variables que se comportaron como factores pronósticos independientes para predecir la supervivencia global fueron la edad, la invasión linfovascular, la hidronefrosis y el estadio T patológico.
2. Para la predicción de la supervivencia cáncer específica, las variables predictivas independientes en nuestra cohorte fueron la invasión linfovascular y el estadio T patológico.
3. Las variables predictoras independientes para la supervivencia libre de progresión fueron los márgenes positivos, la invasión linfovascular y el estadio ganglionar.
4. Es posible crear modelos predictivos con la representación gráfica mediante un nomograma para el análisis de la SG, SCE y SLP en pacientes sometidos a CR con intención curativa
5. Nuestros nomogramas han presentado una buena capacidad predictiva, en torno al 0,7-0,75, si bien sería conveniente realizar una validación externa para poder ser aplicado en otras poblaciones.
6. La validación externa del modelo de recurrencia de Xylinas ha presentado una capacidad predictiva del 0,72 al emplearlo sobre nuestra población aplicando los mismos criterios de inclusión y exclusión empleado por Xylinas para su modelo.

BIBLIOGRAFÍA

VII-BIBLIOGRAFÍA

1. Witjes JA, Lebrecht T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71(3):462-475.
2. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96-108.
3. Wood DP. Tumors of the Bladder. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 11^a ed.: Elsevier; 2016. p. 2184-2204.e5.
4. Ferris J, García J, Berbel O, Ortega JA. Factores de riesgo constitucionales y ocupacionales asociados al cáncer vesical. *Actas Urol Esp* 2013;37(8):513-522.
5. Daneshmand, S. MD. Epidemiology and risk factors of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acceso 22 de febrero de 2017.).
6. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Fujimoto H, Shinohara N, Kikuchi E, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2009;16(1):64-69.
7. Liu S, Yang T, Na R, Hu M, Zhang L, Fu Y, et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47(6):951-958.
8. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer* 2014;120(4):555-561.
9. Dietrich K, Demidenko E, Schned A, Zens MS, Heaney J, Karagas MR. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2011;47(4):592-599.
10. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009;115(1):68-74.
11. Bouchardy C, Parkin DM, Wanner P, Khlat M. Cancer mortality among north African migrants in France. *Int J Epidemiol* 1996;25(1):5-13.
12. Wanner P, Bouchardy C, Parkin DM. La mortalité par cancer chez les migrants suisses en France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43(1):26-36.
13. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995;75(1 Suppl):316-329.
14. Lin J, Spitz MR, Dinney CP, Etzel CJ, Grossman HB, Wu X. Bladder cancer risk as modified by family history and smoking. *Cancer* 2006;107(4):705-711.
15. Hemminki K, Bermejo JL, Ji J, Kumar R. Familial bladder cancer and the related genes. *Curr Opin Urol* 2011;21(5):386-392.

16. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, Garcia-Closas M, Rothman N, Tardon A, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(8):1595-1600.
17. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63(2):234-241.
18. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306(7):737-745.
19. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122(1):155-164.
20. Ferris J, Berbel O, Alonso-Lopez J, García J, Ortega JA. Factores de riesgo ambientales no ocupacionales asociados al cáncer vesical. *Actas Urol Esp* 2013;37(9):579-586.
21. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. *Urology* 2015;86(5):968-972.
22. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86(2):289-294.
23. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002;10(6):311-322.
24. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *Int J Cancer* 2003;105(1):108-112.
25. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2008;179(5 Suppl):S7-S11.
26. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):953-959.
27. Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT, Sterbis JR, Vora KC, Bochner BH, et al. Impact of previous radiotherapy for prostate cancer on clinical outcomes of patients with bladder cancer. *J Urol* 2010;183(5):1751-1756.
28. Shah SK, Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC. Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175(6):2063-2066.
29. Villanueva CM, Fernández F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(3):166-173.
30. Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Tjonneland A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2014;134(10):2504-2511.
31. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, Weiderpass E, Roswall N, Buckland G, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer* 2014;111(9):1870-1880.

32. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19(2):158-162.
33. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology* 2012;79(2):379-383.
34. Nseyo U, Santiago-Lastra Y. Long-Term Complications of the Neurogenic Bladder. *Urol Clin North Am* 2017;44(3):355-366.
35. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106-119.
36. López-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 2006;37(11):1371-1388.
37. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, López-Beltran A. Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System: Clinical Implications of the 4th Edition of the WHO Classification and Beyond. *Eur Urol* 2016;70(1):120-123.
38. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
39. Álvarez Kindelan J, Campos Hernández JP, López Beltran A, Requena Tapia MJ. Clasificación de la OMS 2004 para los tumores vesicales: resumen y comentarios. *Actas Urol Esp* 2007;31(9):978-988.
40. Williamson SR, Montironi R, López-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD, Cheng L. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76(2):112-126.
41. Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 2012 Aug;188(2):405-409.
42. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupert M, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2014;465(2):199-205.
43. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Hum Pathol* 2012;43(12):2124-2128.
44. Comperat E, Roupert M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology* 2010;42(7):650-654.
45. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cheng L, Masterson TA, Cary KC, Pedrosa JA, et al. Plasmacytoid bladder cancer: variant histology with aggressive behavior and a new mode of invasion along fascial planes. *Urology* 2014;83(5):1112-1116.
46. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009;22 Suppl 2:S96-S118.
47. Aragon-Ching JB, Chung S, Paquette E, Woodward K, Wang B. Mucinous Signet-Ring Urachal Carcinoma of the Bladder: Case Report and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(5):e889-e891.

48. Bao B, Hatem M, Wong JK. Urachal adenocarcinoma: a rare case report. *Radiol Case Rep* 2016;12(1):65-69.
49. Ramírez Backhaus M, Queipo Zaragoza JA, Palmero Martí JL, Alapont Alacreu JM, Vera Sempere FJ, Jiménez Cruz JF. Carcinoma vesical de células pequeñas en un varón joven. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2006;30(3):326-330.
50. Burger M, Oosterlinck W, Konety B, Chang S, Gudjonsson S, Pruthi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2013;63(1):36-44.
51. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004;45(3):292-296.
52. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* 2014;66(1):42-54.
53. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* 2007;51(1):137-49; discussion 149-51.
54. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2017.
55. Konety BR, Carroll PR. Carcinoma urotelial: cánceres vesical, ureteral y de la pelvis renal. In: Tanagho EA, McAninch JW, Smith DR, editors. *Urología general de Smith JF*. 14ª ed., traducida de la 17ª ed. en inglés ed. México, D.F.: El Manual Moderno; 2009.
56. Ploeg M, Kiemeny LA, Smits GA, Vergunst H, Viddeleer AC, Geboers AD, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 2012;30(3):247-251.
57. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447-461.
58. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):1045-1054.
59. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1693-1696.
60. Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JA, de la Rosette JJ, van der Graaf M. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol* 1999;9(9):1722-1736.
61. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003 Jan;61(1):109-18; discussion 118.
62. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64(5):846-854.

63. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005;48(5):760-763.
64. Jakse G, Algaba F, Malmström PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45(5):539-46; discussion 546.
65. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(6):903-910.
66. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008;53(4):709-719.
67. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247-256.
68. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57(5):766-773.
69. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60(3):493-500.
70. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466-5; discussion 475-7.
71. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166(4):1296-1299.
72. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J, Ercole B, Svatek R. Perioperative outcomes and oncologic efficacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. *J Urol* 2013;189(2):474-479.
73. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol* 2015;67(6):1042-1050.
74. Stein J, Skinner DG. Surgical atlas. Radical cystectomy. *BJU Int* 2004;94(1):197-221.
75. Jensen JB, Lundbeck F, Jensen KM. Complications and neobladder function of the Hautmann orthotopic ileal neobladder. *BJU Int* 2006;98(6):1289-1294.
76. Lebreton T, Herve JM, Yonneau L, Molinie V, Barre P, Lugagne PM, et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? *Eur Urol* 2002;42(4):344-9; discussion 349.
77. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors,

- complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol* 2008;53(4):834-42; discussion 842-4.
78. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, Barocas DA, Clark PE, Morgan TM. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. *Urology* 2013;81(2):358-363.
79. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol* 2013;20(4):390-397.
80. Dorin RP, Daneshmand S, Eisenberg MS, Chandrasoma S, Cai J, Miranda G, et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. *Eur Urol* 2011;60(5):946-952.
81. Jensen JB, Ulhoi BP, Jensen KM. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int* 2010;106(2):199-205.
82. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66(6):1065-1077.
83. Walsh PC, Donker PJ. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight into Etiology and Prevention. *J Urol* 2017;197(2S):S165-S170.
84. Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, Danuser H, Thalmann GN, Hochreiter WW, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1323-1327.
85. Muto G, Collura D, Rosso R, Giacobbe A, Muto GL, Castelli E. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. *Urology* 2014;83(4):856-861.
86. Hernández V, Espinos EL, Dunn J, MacLennan S, Lam T, Yuan Y, et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. *Urol Oncol* 2017;35(9):539.e17-539.e29.
87. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M, MacLennan S, Lam TBL, Yuan Y, et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organ-preserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120(1):12-24.
88. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol* 2010;184(3):990-4; quiz 1235.
89. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, Palis B, Stewart A, Winchester DP, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. *BJU Int* 2014;114(1):46-55.
90. Isbarn H, Jeldres C, Zini L, Perrotte P, Baillargeon-Gagne S, Capitanio U, et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2009;182(1):70-77.

91. Widmark A, Flodgren P, Damber JE, Hellsten S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):567-581.
92. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(4):293-299.
93. Díaz DA, Pollack A, Reis IM, Mahmoud O, Gonzalgo ML, Ishkanian A, et al. Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):378-384.e1.
94. Zaghloul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, el Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(3):511-517.
95. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):561-569.
96. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202-5; discussion 205-6.
97. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urol Oncol* 2011;29(3):252-258.
98. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178(2):451-454.
99. Takata R, Katagiri T, Kanehira M, Tsunoda T, Shuin T, Miki T, et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. *Clin Cancer Res* 2005;11(7):2625-2636.
100. Sternberg CN, Bellmunt J, Sonpavde G, Siefker-Radtke AO, Stadler WM, Bajorin DF, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings. *Eur Urol* 2013;63(1):58-66.
101. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):189-199; discussion 199-201.
102. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Clark PE, et al. Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(10):1240-1267.
103. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients

- with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol* 2017;71(6):952-960.
104. Vashistha V, Wang H, Mazzone A, Liss MA, Svatek RS, Schleicher M, et al. Radical Cystectomy Compared to Combined Modality Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(5):1002-1020.
105. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Dumont R, Monros JL. Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Eur Urol* 2003;43(5):489-494.
106. Huguet J. Seguimiento oncológico después de cistectomía radical basado en patrones de recidiva tumoral y sus factores de riesgo. *Actas Urol Esp* 2013;37(6):376-382.
107. Lehmann J, Suttman H, Albers P, Volkmer B, Gschwend JE, Fechner G, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *Eur Urol* 2009;55(6):1293-1299.
108. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch GC, Jr, Gust K, Hautmann RE. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? *J Urol* 2009;181(4):1587-93; discussion 1593.
109. Vrooman OP, Witjes JA. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. *Curr Opin Urol* 2010;20(5):437-442.
110. Giannarini G, Kessler TM, Thoeny HC, Nguyen DP, Meissner C, Studer UE. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? *Eur Urol* 2010;58(4):486-494.
111. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62(2):290-302.
112. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein J. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007;177(6):2088-2094.
113. Furukawa J, Miyake H, Hara I, Takenaka A, Fujisawa M. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer. *Int J Urol* 2007;14(6):496-499.
114. Sved PD, Gómez P, Nieder AM, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Upper tract tumour after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: incidence and risk factors. *BJU Int* 2004;94(6):785-789.
115. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012;188(6):2046-2054.
116. Raj GV, Tal R, Vickers A, Bochner BH, Serio A, Donat SM, et al. Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urothelial cancer. *Cancer* 2006;107(9):2167-2172.
117. Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thuroff J, Soloway MS, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69(1 Suppl):3-16.

118. Cagiannos I, Morash C. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3(6 Suppl 4):S237-42.
119. Chan Y, Fisher P, Tilki D, Evans CP. Urethral recurrence after cystectomy: current preventative measures, diagnosis and management. *BJU Int* 2016;117(4):563-569.
120. Donat SM. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? *World J Urol* 2006;24(5):557-564.
121. Hernández Fernández C, Herranz Amo F, Moralejo Gárate M, Subirá Ríos D, Cano Velasco J, Barbas Bernardos G. Cancer vesical infiltrante: factores pronósticos, seguimiento y tratamiento de las recidivas. *Actas Urol Esp* 2017;41(6):352-358.
122. Yang MH, Yen CC, Chen PM, Wang WS, Chang YH, Huang WJ, et al. Prognostic-factors-based risk-stratification model for invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder in Taiwan. *Urology* 2002;59(2):232-8; discussion 238-9.
123. Monzó Gardiner JI, Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Cabello Benavente R, Silmi Moyano A, Hernández Fernández C. Factores pronósticos en la supervivencia de los pacientes con carcinoma transicional de vejiga tratados con cistectomía radical. *Actas Urol Esp* 2009;33(3):249-257.
124. Clark PE, Stein J, Groshen SG, Cai J, Miranda G, Lieskovsky G, et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clinical outcomes between younger and older patients. *Cancer* 2005;104(1):36-43.
125. May M, Fuhrer S, Braun KP, Brookman-Amisshah S, Richter W, Hoschke B, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol* 2007;33(6):764-73; discussion 774-6.
126. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med* 2008;5(4):385-394.
127. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, Salem S, Chang SS, Clark PE, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2011;185(1):90-96.
128. Donahue TF, Bochner BH, Sfakianos JP, Kent M, Bernstein M, Hilton WM, et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. *J Urol* 2014;191(6):1708-1713.
129. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003;169(1):105-109.
130. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Pycha A, Comploj E, et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2012;110(6 Pt B):E222-7.
131. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, et al. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. *Cancer* 2000;88(10):2326-2332.
132. Soave A, John LM, Dahlem R, Minner S, Engel O, Schmidt S, et al. The Impact of Tumor Diameter and Tumor Necrosis on Oncologic Outcomes in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated With Radical Cystectomy. *Urology* 2015;86(1):92-98.

133. Chapman DM, Pohar KS, Gong MC, Bahnson RR. Preoperative hydronephrosis as an indicator of survival after radical cystectomy. *Urol Oncol* 2009;27(5):491-495.
134. Bartsch GC, Kuefer R, Gschwend JE, de Petriconi R, Hautmann RE, Volkmer BG. Hydronephrosis as a prognostic marker in bladder cancer in a cystectomy-only series. *Eur Urol* 2007;51(3):690-7; discussion 697-8.
135. Hautmann RE, Volkmer BG, Gust K. Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3). *World J Urol* 2009;27(3):347-351.
136. Matos T, Cufer T, Cervek J, Bornstnar S, Kragelj B, Zumer-Pregelj M. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):403-409.
137. Green DA, Rink M, Hansen J, Cha EK, Robinson B, Tian Z, et al. Accurate preoperative prediction of non-organ-confined bladder urothelial carcinoma at cystectomy. *BJU Int* 2013;111(3):404-411.
138. Poletajew S, Braticevici B, Brisuda A, Cauni V, Grygorenko V, Lesnyak MZ, et al. Timing of radical cystectomy in Central Europe - multicenter study on factors influencing the time from diagnosis to radical treatment of bladder cancer patients. *Cent European J Urol* 2015;68(1):9-14.
139. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2009;115(5):988-996.
140. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2781-2789.
141. Novara G, Svatek RS, Karakiewicz PI, Skinner E, Ficarra V, Fradet Y, et al. Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients. *J Urol* 2010;183(6):2165-2170.
142. Sogni F, Brausi M, Frea B, Martinengo C, Faggiano F, Tizzani A, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology* 2008;71(5):919-923.
143. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007;70(1):69-74.
144. Ehdaie B, Maschino A, Shariat SF, Rioja J, Hamilton RJ, Lowrance WT, et al. Comparative outcomes of pure squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma with squamous differentiation in patients treated with radical cystectomy. *J Urol* 2012;187(1):74-79.
145. Moschini M, Shariat SF, Abufaraj M, Soria F, Klatte T, Croce G, et al. The presence of carcinoma in situ at radical cystectomy increases the risk of urothelial recurrence: Implications for follow-up schemes. *Urol Oncol* 2017;35(4):151.e17-151.e23.

146. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2414-22; discussion 2422.
147. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6533-6539.
148. Kim H, Kim M, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical cystectomy on patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(2):e89259.
149. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Stenzl A, Gakis G. Clinicopathological Features and Prognostic Value of Incidental Prostatic Adenocarcinoma in Radical Cystoprostatectomy Specimens: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13,140 Patients. *J Urol* 2017;197(2):385-390.
150. Buse S, Hofner T, Muller SC, Hermann E, Wieland WF, May M, et al. Characterization and risk stratification of prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy. *Int J Urol* 2013;20(9):866-871.
151. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, Budaus L, Thuret R, Jeldres C, et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2011;117(1):103-109.
152. Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P, Frank I. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 2011;60(6):1266-1272.
153. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004;45(3):297-303.
154. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Amiel GE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006;12(22):6663-6676.
155. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1354-61; discussion 1361-2.
156. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 2013;63(1):16-35.
157. Van Rhijn BW, Catto JW, Goebell PJ, Knuchel R, Shariat SF, van der Poel HG, et al. Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice. *Urol Oncol* 2014;32(7):1078-1087.
158. Shariat SF, Chromecki TF, Cha EK, Karakiewicz PI, Sun M, Fradet Y, et al. Risk stratification of organ confined bladder cancer after radical cystectomy using cell cycle related biomarkers. *J Urol* 2012;187(2):457-462.
159. Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz PI, Fradet Y, Ashfaq R, Capitanio U, et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):114-119.

160. Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Isbarn H, Fradet Y, et al. Combination of multiple molecular markers can improve prognostication in patients with locally advanced and lymph node positive bladder cancer. *J Urol* 2010;183(1):68-75.
161. Harrell FE,Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15(4):361-387.
162. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):63-67.
163. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 1989;142(2 Pt 1):284-288.
164. Millán Rodríguez F, Chéchile Toniolo G, Salvador Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):680-684.
165. Shariat SF, Zippe C, Ludecke G, Boman H, Sánchez-Carbayo M, Casella R, et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005;173(5):1518-1525.
166. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Perrotte P, Lotan Y, Rogers CG, et al. Precystectomy nomogram for prediction of advanced bladder cancer stage. *Eur Urol* 2006;50(6):1254-60; discussion 1261-2.
167. Stojadinovic MM, Prelevic RI. External validation of existing nomograms predicting lymph node metastases in cystectomized patients. *Int J Clin Oncol* 2015;20(1):164-170.
168. International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3967-3972.
169. Xylinas E, Cha EK, Sun M, Rink M, Trinh QD, Novara G, et al. Risk stratification of pT1-3N0 patients after radical cystectomy for adjuvant chemotherapy counselling. *Br J Cancer* 2012;107(11):1826-1832.
170. Zaak D, Burger M, Otto W, Bastian PJ, Denzinger S, Stief CG, et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. *BJU Int* 2010;106(3):342-348.
171. Nuhn P, May M, Sun M, Fritsche HM, Brookman-May S, Buchner A, et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012;61(1):58-64.
172. Brooks M, Godoy G, Sun M, Shariat SF, Amiel GE, Lerner SP. External Validation of Bladder Cancer Predictive Nomograms for Recurrence, Cancer-Free Survival and Overall Survival following Radical Cystectomy. *J Urol* 2016;195(2):283-289.
173. Shariat SF, Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Karakiewicz PI. Nomograms for bladder cancer. *Eur Urol* 2008;54(1):41-53.

174. Borque A, Sanz G, Esteban LM, Sanz MJ, Martinez PG, de Jalon AG, et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2006;59(10):989-1000.
175. Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Lotan Y, Bastian PJ, Lerner SP, et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int* 2007;100(5):1015-1020.
176. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. *Eur Urol* 2009;56(3):443-454.
177. Clark PE, Stein J, Groshen SG, Miranda G, Cai J, Lieskovsky G, et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1342-1347.
178. Weizer AZ, Joshi D, Daignault S, Kinnaman M, Hussain M, Montie JE, et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2007;177(4):1287-1293.
179. Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al. Radical cystectomy for bladder cancer today-a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2003;21(4):690-696.
180. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 2012;61(5):1039-1047.
181. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, van der Poel HG, Witjes JA. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology* 2000;55(3):368-371.
182. Prout GR, Jr, Wesley MN, McCarron PG, Chen VW, Greenberg RS, Mayberry RM, et al. Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma. *Cancer* 2004;100(3):621-630.
183. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016;70(3):458-466.
184. Krajewski W, Zdrojowy R, Tupikowski K, Malkiewicz B, Kolodziej A. How to lower postoperative complications after radical cystectomy - a review. *Cent European J Urol* 2016;69(4):370-376.
185. Hafron J, Mitra N, Dalbagni G, Bochner B, Herr H, Donat SM. Does body mass index affect survival of patients undergoing radical or partial cystectomy for bladder cancer? *J Urol* 2005;173(5):1513-1517.
186. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, Rink M, Ehdaie B, Svatek RS, et al. Obesity is associated with worse oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 2013;111(2):249-255.
187. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2014;113(6):887-893.
188. Lambert JW, Ingham M, Gibbs BB, Given RW, Lance RS, Riggs SB. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. *Urology* 2013;81(3):587-592.

189. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005;174(1):107-10; discussion 110-1.
190. Megwalu II, Vlahiotis A, Radwan M, Piccirillo JF, Kibel AS. Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53(3):581-589.
191. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56(3):221-229.
192. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2008;112(11):2384-2392.
193. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2012;62(4):662-670.
194. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LR, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer* 2003;89(6):1022-1027.
195. Bolenz C, Ho R, Nuss GR, Ortiz N, Raj GV, Sagalowsky AI, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int* 2010;106(9):1324-1329.
196. Lee CT, Dunn RL, Ingold C, Montie JE, Wood DP, Jr. Early-stage bladder cancer surveillance does not improve survival if high-risk patients are permitted to progress to muscle invasion. *Urology* 2007;69(6):1068-1072.
197. Fernández Gómez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martínez-Piñeiro L, González M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195-2203.
198. Lambert EH, Pierorazio PM, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM, Poon S. The increasing use of intravesical therapies for stage T1 bladder cancer coincides with decreasing survival after cystectomy. *BJU Int* 2007;100(1):33-36.
199. Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschenbach AC. Preoperative radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma. Long term follow-up and prognostic factors for 338 patients. *Cancer* 1994;74(10):2819-2827.
200. Fung CY, Shipley WU, Young RH, Griffin PP, Convery KM, Kaufman DS, et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1533-1542.
201. Huguet J, Monllau V, Sabaté S, Rodríguez Faba O, Algaba F, Palou J, et al. Diagnosis, risk factors, and outcome of urethral recurrences following radical cystectomy for bladder cancer in 729 male patients. *Eur Urol* 2008;53(4):785-92 discussion 792-3.
202. Canter D, Guzzo TJ, Resnick MJ, Brucker B, Vira M, Chen Z, et al. Hydronephrosis is an independent predictor of poor clinical outcome in patients treated for muscle-invasive transitional cell carcinoma with radical cystectomy. *Urology* 2008;72(2):379-383.

203. Stimson CJ, Cookson MS, Barocas DA, Clark PE, Humphrey JE, Patel SG, et al. Preoperative hydronephrosis predicts extravesical and node positive disease in patients undergoing cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2010;183(5):1732-1737.
204. Bell MD, Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, et al. Prognostic value of urinary cytology and other biomarkers for recurrence and progression in bladder cancer: a prospective study. *World J Urol* 2016;34(10):1405-1409.
205. Stein J, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19(3):666-675.
206. Pycha A, Comploj E, Martini T, Trenti E, Mian C, Lusuardi L, et al. Comparison of complications in three incontinent urinary diversions. *Eur Urol* 2008;54(4):825-832.
207. Pignot G, Salomon L, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Lebacle C, Patard JJ, et al. Clinicopathological characteristics of incidental prostate cancer discovered from radical cystoprostatectomy specimen: a multicenter French study. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2):684-690.
208. Honma I, Masumori N, Sato E, Takayanagi A, Takahashi A, Itoh N, et al. Local recurrence after radical cystectomy for invasive bladder cancer: an analysis of predictive factors. *Urology* 2004;64(4):744-748.
209. Antunes AA, Nesrallah LJ, Dall'Oglio MF, Maluf CE, Camara C, Leite KR, et al. The role of squamous differentiation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Int Braz J Urol* 2007;33(3):339-45; discussion 346.
210. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161(5):1494-1497.
211. Dutta SC, Smith JA, Jr, Shappell SB, Coffey CS, Chang SS, Cookson MS. Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol* 2001;166(2):490-493.
212. Ku JH, Kang M, Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:447-015-1448-x.
213. Feifer AH, Taylor JM, Tarin TV, Herr HW. Maximizing cure for muscle-invasive bladder cancer: integration of surgery and chemotherapy. *Eur Urol* 2011;59(6):978-984.
214. Herr HW. The concept of lymph node density--is it ready for clinical practice? *J Urol* 2007 Apr;177(4):1273-5; discussion 1275-6.
215. Konety BR, Joslyn SA, O'Donnell MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol* 2003;169(3):946-950.
216. Shariat SF, Rink M, Ehdaie B, Xylinas E, Babjuk M, Merseburger AS, et al. Pathologic nodal staging score for bladder cancer: a decision tool for adjuvant therapy after radical cystectomy. *Eur Urol* 2013;63(2):371-378.

217. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP, Jr, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol* 2000;24(7):980-987.
218. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):152-160.
219. Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M, et al. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol* 2007;178(6):2308-12; discussion 2313.
220. Li Q, Assel M, Benfante N, Pietzak E, Bagrodia A, Cha E, et al. Clinical Outcomes in Patients with Panurothelial Carcinoma Treated with Radical Nephroureterectomy Following Cystectomy for Metachronous Recurrence. *J Urol* 2017;198(3):546-551.
221. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, Grimaldi G, Russo P. Upper tract recurrences following radical cystectomy: an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol* 1999;162(5):1603-1606.
222. Zincke H, Garbeff PJ, Beahrs JR. Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1984;131(1):50-52.
223. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014;66(3):529-541.
224. Lin DW, Herr HW, Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy. *J Urol* 2003;169(3):961-963.
225. Nelles JL, Konety BR, Saigal C, Pace J, Lai J, Urologic Diseases in America Project. Urethrectomy following cystectomy for bladder cancer in men: practice patterns and impact on survival. *J Urol* 2008;180(5):1933-6; discussion 1936-7.
226. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, Wahlqvist R, Ullen A, Nilsson S, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012;61(6):1229-1238.
227. Hautmann RE, de Petriconi R, Gottfried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J Urol* 1999;161(2):422-7; discussion 427-8.
228. Steven K, Poulsen AL. The orthotopic Kock ileal neobladder: functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. *J Urol* 2000;164(2):288-295.
229. Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, Kessler TM, Thoeny H, Fleischmann A, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned. *J Urol* 2006;176(1):161-166.
230. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. Clinical variables which serve as predictors of cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1994;73(6):1708-1715.
231. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24(3):296-304.

232. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176(2):486-92; discussion 491-2.